ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Квентиакс, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Квентиакс, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Квентиакс, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Квентиакс, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кветиапин.

Квентиакс, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 25 мг кветиапина (в виде кветиапина гемифумарата).

Квентиакс, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг кветиапина (в виде кветиапина гемифумарата).

Квентиакс, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 200 мг кветиапина (в виде кветиапина гемифумарата).

Квентиакс, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 300 мг кветиапина (в виде кветиапина гемифумарата).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Квентиакс, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-красного цвета, с фаской.

Вид на изломе: шероховатая масса белого цвета с пленочной оболочкой коричневато-красного цвета.

Квентиакс, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета.

Вид на изломе: шероховатая масса белого цвета с пленочной оболочкой светло-желтого цвета.

Квентиакс, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Вид на изломе: шероховатая масса белого цвета с пленочной оболочкой белого цвета.

Квентиакс, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Вид на изломе: шероховатая масса белого цвета с пленочной оболочкой белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

- шизофрении;
- маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства;
- депрессивных эпизодов от средней до выраженной степени тяжести в структуре биполярного расстройства.

Препарат не показан для профилактики маниакальных и депрессивных эпизодов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Лечение шизофрении

Препарат Квентиакс назначается два раза в сутки. Суточная доза для первых 4 суток терапии составляет: 1-е сутки – 50 мг, 2-е сутки – 100 мг, 3-и сутки – 200 мг, 4-е сутки – 300 мг. Начиная с 4-х суток доза должна подбираться до эффективной, обычно в пределах 300–450 мг в сутки. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости препарата доза может варьировать от 150 мг до 750 мг в сутки.

Максимальная рекомендуемая суточная доза – 750 мг.

Лечение маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства

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

Препарат назначается два раза в сутки. Суточная доза для первых 4-х суток терапии составляет: 1-е сутки – 100 мг, 2-е сутки – 200 мг, 3-и сутки – 300 мг, 4-е сутки – 400 мг. В дальнейшем к 6-му дню терапии суточная доза препарата может быть увеличена до 800 мг. Увеличение суточной дозы не должно превышать 200 мг в сутки.

В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости препарата, доза может варьировать от 200 мг в сутки до 800 мг в сутки. Обычно эффективная суточная доза составляет от 400 мг до 800 мг. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 800 мг.

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

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

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

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

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

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети

Безопасность и эффективность кветиапина у детей и подростков в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены (см. раздел 4.3.). Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.4. и 4.8., однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Внутрь, независимо от времени приема пищи. Таблетку следует проглатывать, запивая водой.

4.3. Противопоказания

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

- Одновременное применение с ингибиторами цитохрома Р450, такими как противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин и нефазодон, а также с ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует с осторожностью назначать пациентам с кардиоваскулярными и цереброваскулярными заболеваниями или другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии; пожилой возраст; печеночная недостаточность; судорожные приступы в анамнезе; риск развития инсульта и аспирационной пневмонии.

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия при биполярном расстройстве связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, самоповреждения и суицида (событий, связанных с суицидом). Данный риск сохраняется до момента наступления выраженной ремиссии. Ввиду того, что до улучшения состояния пациента с начала лечения может пройти несколько недель или больше, пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением до наступления улучшения. По данным общепринятого клинического опыта риск суицида может повыситься на ранних стадиях наступления ремиссии. Следует предупреждать пациентов (особенно относящихся к группе повышенного риска суицида) и их попечителей о необходимости контроля клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, необычного изменения в поведении и необходимости немедленно обратиться к врачу в случае их появления.

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

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

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

Пациенты с суицидальными событиями в анамнезе, а также пациенты, отчетливо высказывающие суицидальные мысли перед началом терапии, относятся к группе повышенного риска суицидальных намерений и суицидальных попыток и должны тщательно наблюдаться в процессе лечения. Проведенный FDA (Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами, США) метаанализ плацебо-контролируемых исследований антидепрессантов, обобщающий данные примерно 4 400 детей и подростков и 7 700 взрослых пациентов с психическими расстройствами, выявил повышенный риск суицидального поведения на фоне приема антидепрессантов по сравнению с плацебо у детей, подростков и взрослых пациентов в возрасте до 25 лет. Данный метаанализ не включает исследования, где применялся кветиапин.

По данным краткосрочных плацебо-контролируемых исследований, по всем показаниям и во всех возрастных группах частота событий, связанных с суицидом, составила 0,8 % как для кветиапина (76/9327), так и для плацебо (37/4845).

В этих исследованиях у пациентов с шизофренией риск развития событий, связанных с суицидом, составил 1,4 % (3/212) для кветиапина и 1,6 % (1/62) для плацебо у пациентов в

возрасте 18–24 года; 0,8 % (13/1663) для кветиапина и 1,1 % (5/463) для плацебо у пациентов старше 25 лет; 1,4 % (2/147) для кветиапина и 1,3 % (1/75) для плацебо у пациентов в возрасте до 18 лет.

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

Сонливость

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

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями и другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии. На фоне терапии кветиапином может возникать ортостатическая гипотензия, особенно во время титрования дозы в начале терапии. Ортостатическая гипотензия и связанное с ней головокружение могут повышать риск случайной травмы (падения), особенно у пациентов пожилого возраста. Пациентам следует соблюдать осторожность до тех пор, пока они не адаптируются к данным потенциальным нежелательным реакциям. При возникновении ортостатической гипотензии может потребоваться снижение дозы или более медленное ее титрование.

Синдром апноэ во сне

У пациентов, принимавших кветиапин, отмечался синдром апноэ во сне. Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам, получающим препараты, оказывающие угнетающее действие на центральную нервную систему (ЦНС), а также пациентам с факторами риска апноэ во сне (например, избыточная масса тела/ожирение, мужской пол) или с апноэ во сне в анамнезе.

Судорожные приступы

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

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)

Отмечено увеличение частоты возникновения ЭПС у пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства при приеме кветиапина по поводу депрессивных эпизодов по сравнению с плацебо (см. раздел 4.8.).

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

Поздняя дискинезия

В случае развития симптомов поздней дискинезии рекомендуется снизить дозу препарата или постепенно его отменить (см. раздел 4.8.). Симптомы поздней дискинезии могут усиливаться или даже возникать после прекращения приема препарата.

Злокачественный нейролептический синдром

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

Тяжелая нейтропения и агранулоцитоз

В краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследованиях монотерапии кветиапином нечасто отмечались случаи тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9$/л) без инфекции. Сообщалось о развитии агранулоцитоза (тяжелая нейтропения, ассоциированная с инфекциями) у пациентов, получавших кветиапин в рамках клинических исследований (редко), а также при пострегистрационном применении (в том числе с летальным исходом). Большинство этих случаев тяжелой нейтропении возникало через несколько месяцев после начала терапии кветиапином. Не было выявлено дозозависимого эффекта. Лейкопения и (или) нейтропения разрешались после прекращения терапии кветиапином. Возможными факторами риска для возникновения нейтропении являются предшествующее пониженное количество лейкоцитов и случаи лекарственно-индуцированной нейтропении в анамнезе.

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

У пациентов с количеством нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9$/л прием кветиапина следует прекратить. Пациента необходимо наблюдать для выявления возможных симптомов инфекции и контролировать количество нейтрофилов (до превышения уровня $1,5 \times 10^9$/л).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

См. также раздел 4.5.

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

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

Гипергликемия

На фоне приема кветиапина возможно развитие гипергликемии или обострение сахарного диабета (в ряде случаев – с развитием кетоацидоза или комы, в т. ч. с летальным исходом) у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе. Рекомендуется наблюдение за пациентами, получающими кветиапин и другие нейролептики, для выявления возможных симптомов гипергликемии, таких как полиурия (увеличение количества выделяемой мочи), полидипсия (патологически усиленная жажда), полифагия (повышенный аппетит) и слабость. Также рекомендуется наблюдение за пациентами с сахарным диабетом и пациентами с факторами риска развития сахарного диабета для выявления возможного ухудшения контроля гликемии (см. раздел 4.8.). Следует регулярно контролировать массу тела.

Концентрация липидов

На фоне приема кветиапина возможно повышение концентрации триглицеридов, холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также снижение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови (см. раздел 4.8.).

Метаболические нарушения

Увеличение массы тела, повышение концентрации глюкозы и липидов в плазме крови у некоторых пациентов могут привести к ухудшению метаболического профиля, что требует соответствующего наблюдения.

Удлинение интервала QT

Не выявлено взаимосвязи между приемом кветиапина и стойким повышением абсолютной величины интервала QT. Однако удлинение интервала QT отмечалось при передозировке кветиапина (см. раздел 4.9.). Следует соблюдать осторожность при назначении как кветиапина, так и других антипсихотических препаратов, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ранее отмечавшимся удлинением интервала QT. Также необходимо соблюдать осторожность при назначении кветиапина одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QTc, с другими нейролептиками, особенно у лиц пожилого возраста, у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипомагниемией (см. раздел 4.5.).

Кардиомиопатия и миокардит

В ходе клинических исследований и пострегистрационного применения были отмечены случаи развития кардиомиопатии и миокардита, однако причинная связь с приемом кветиапина не установлена. Следует оценить целесообразность терапии кветиапином у пациентов с подозрением на кардиомиопатию или миокардит.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении кветиапина сообщалось о развитии тяжелых кожных нежелательных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, мультиформную эритему и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которые являются потенциально угрожающими жизни нежелательными лекарственными реакциями. Тяжелые кожные нежелательные реакции обычно проявляются одним или несколькими из следующих симптомов: обширная кожная сыпь, которая может быть зудящей или сопровождаться появлением пустул, эксфолиативный дерматит, лихорадка, лимфаденопатия и потенциальная эозинофилия или нейтрофилия. При возникновении тяжелых кожных нежелательных реакций прием кветиапина следует прекратить.

Острые реакции, связанные с отменой препарата

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

Неправильное применение и злоупотребление препаратом

Были отмечены случаи неправильного применения и злоупотребления кветиапином. Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам при наличии в анамнезе злоупотребления алкоголем или лекарственными препаратами.

Пациенты пожилого возраста с деменцией

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

Анализ применения атипичных нейролептиков для лечения психозов, связанных с деменцией у пациентов пожилого возраста, выявил повышение уровня смертности в группе пациентов, получавших препараты этой группы, по сравнению с группой плацебо. Кроме того, два 10-недельных плацебо-контролируемых исследования кветиапина у аналогичной группы пациентов (n = 710; средний возраст: 83 года; возрастной диапазон: 56–99 лет) показали, что уровень смертности в группе пациентов, принимавших кветиапин, составил 5,5 % и 3,2 % в группе плацебо. Причины летальных исходов, отмеченных у этих пациентов, соответствовали ожидаемым для данной популяции. Не выявлено причинно-следственной связи между лечением кветиапином и риском повышения смертности у пациентов пожилого возраста с деменцией.

Антихолинергические (мускариноподобные) эффекты

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

Нарушения со стороны печени

В случае развития желтухи прием кветиапина следует прекратить.

Дисфагия

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

Венозная тромбоэмболия

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

Запор и непроходимость кишечника

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

Панкреатит

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

Дополнительная информация

Данные об одновременном применении кветиапина с дивальпроатом или литием при острых маниакальных эпизодах легкой или средней степени тяжести ограничены. Отмечены хорошая переносимость этой комбинированной терапии и аддитивный эффект на 3-й неделе терапии.

Вспомогательные вещества

Лактоза

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

Натрий

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

Дети (в возрасте от 10 до 17 лет)

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

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

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

Изофермент цитохрома Р450 (CYP) 3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм кветиапина, осуществляющийся через систему цитохрома Р450. У здоровых добровольцев одновременное применение кветиапина (в дозе 25 мг) с кетоконазолом, ингибитором изофермента CYP3A4, приводило к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) кветиапина в 5–8 раз. Поэтому одновременное применение кветиапина и ингибиторов изофермента CYP3A4 противопоказано. При терапии кветиапином не рекомендуется употреблять в пищу грейпфрутовый сок.

В фармакокинетическом исследовании многократное применение кветиапина в различной дозировке до или одновременно с приемом карбамазепина приводило к значительному повышению клиренса кветиапина и, соответственно, уменьшению AUC в среднем на 13 % по сравнению с приемом кветиапина без карбамазепина. У некоторых пациентов снижение AUC было еще более выраженным. Такое взаимодействие сопровождается снижением концентрации кветиапина в плазме крови и может снижать эффективность терапии кветиапином. Одновременное применение кветиапина с фенитоином, другим индуктором микросомальных ферментов печени, сопровождалось еще более выраженным (примерно на 450 %) повышением клиренса кветиапина. Применение кветиапина пациентами, получающими индукторы микросомальных ферментов печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии кветиапином превосходит риск, связанный с отменой препарата-индуктора микросомальных ферментов печени. Изменение дозы препаратов-индукторов микросомальных ферментов печени должно быть постепенным. При необходимости возможно их замещение препаратами, не индуцирующими микросомальные ферменты печени (например, препаратами вальпроевой кислоты) (см. раздел 4.4.).

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

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

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном применении циметидина.

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

Фармакокинетика препаратов лития не изменяется при одновременном применении кветиапина.

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

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

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

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

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Первый триместр

При анализе небольшого объема опубликованных данных о случаях беременностей у женщин, получавших кветиапин (т. е. от 300 до 1 000 исходов беременности), включая описания отдельных случаев и некоторые наблюдательные исследования, не было выявлено повышенного риска пороков развития, связанных с терапией. Однако на основании всех имеющихся данных нельзя сделать однозначный вывод. В исследованиях на животных были продемонстрированы признаки репродуктивной токсичности.

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

Третий триместр

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

Лактация

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

Фертильность

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом:

очень часто (≥ 1/10);
часто (≥ 1/100, но < 1/10);
нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100);
редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000);
очень редко (< 1/10 000);
частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Таблица 1. Нежелательные реакции при терапии кветиапином

СОК	**Нежелательная реакция**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Снижение концентрации гемоглобина[22]
Часто	Лейкопения[1,28], снижение количества нейтрофилов, повышение количества эозинофилов[27]
Нечасто	Нейтропения[1], тромбоцитопения, анемия, снижение количества тромбоцитов[13]

Редко	Агранулоцитоз[26]
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	Реакции гиперчувствительности (включая аллергические кожные реакции)
Очень редко	Анафилактические реакции[5]
Эндокринные нарушения	
Часто	Гиперпролактинемия[15], снижение концентрации общего Т4[24], снижение концентрации свободного Т4[24], снижение концентрации общего Т3[24], повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ)[24]
Нечасто	Снижение концентрации свободного Т3[24], гипотиреоз[21]
Очень редко	Нарушение секреции антидиуретического гормона
Нарушения метаболизма и питания	
Очень часто	Повышение концентрации триглицеридов в сыворотке крови[10,30], повышение концентрации общего холестерина (главным образом, холестерина ЛПНП)[11,30], снижение концентрации холестерина ЛПВП[17,30], увеличение массы тела[8,30]
Часто	Повышение аппетита, повышение концентрации глюкозы в крови до уровня гипергликемии[6,30]
Нечасто	Гипонатриемия[19], сахарный диабет[1,5], ухудшение течения уже имеющегося сахарного диабета
Редко	Метаболический синдром[29]
Психические нарушения	
Часто	Необычные и кошмарные сновидения, суицидальные намерения и суицидальное поведение[20]
Редко	Сомнамбулизм и связанные с ним явления, такие как речь во сне и расстройство пищевого поведения во сне
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головокружение[4,16], головная боль, сонливость[2,16], ЭПС[1,21]
Часто	Дизартрия
Нечасто	Судороги[1], синдром «беспокойных ног», поздняя дискинезия[1,5], обморок[4,16], спутанность сознания
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто	Нечеткость зрения
Нарушения со стороны сердца	
Часто	Тахикардия[4], сердцебиение[23]
Нечасто	Удлинение интервала QT[1,12,18], брадикардия[32]
Частота неизвестна	Кардиомиопатия и миокардит

Нарушения со стороны сосудов	
Часто	Ортостатическая гипотензия[4,16]
Редко	Венозная тромбоэмболия[1]
Частота неизвестна	Инсульт[33]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто	Одышка[23]
Нечасто	Ринит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Сухость слизистой оболочки полости рта
Часто	Диспепсия, запор, рвота[25]
Нечасто	Дисфагия[7]
Редко	Кишечная непроходимость/илеус, панкреатит[1]
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови[3], повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) в сыворотке крови[3]
Нечасто	Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови[3]
Редко	Желтуха[5], гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень редко	Ангионевротический отек[5], синдром Стивенса-Джонсона[5]
Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), кожный васкулит
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	
Очень редко	Рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	Задержка мочи
Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния	
Частота неизвестна	Синдром «отмены» у новорожденных[31]
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Нечасто	Сексуальная дисфункция
Редко	Приапизм, галакторея, набухание молочных желез, нарушение менструального цикла
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто	Синдром «отмены»[1,9]

Часто	Легкая астения, периферические отеки, раздражительность, лихорадка
Редко	Злокачественный нейролептический синдром[1], гипотермия
Лабораторные и инструментальные данные	
Редко	Повышение активности КФК в сыворотке крови[14]

1. См. раздел 4.4.
2. Сонливость обычно возникает в течение первых 2 недель после начала терапии и, как правило, разрешается на фоне продолжающегося приема кветиапина.
3. У некоторых пациентов, получавших кветиапин, отмечалось бессимптомное повышение (> 3 раза от верхней границы нормы при определении в любое время) активности АСТ, АЛТ или ГГТ в сыворотке крови, как правило, обратимое на фоне продолжающегося приема кветиапина.
4. Как и другие антипсихотические препараты с α_1-адреноблокирующим действием, кветиапин часто вызывает ортостатическую гипотензию, которая сопровождается головокружением, тахикардией, в некоторых случаях – обмороком, особенно в начале терапии при титровании дозы (см. раздел 4.4.).
5. Частота данных нежелательных реакций приведена на основании результатов пострегистрационного наблюдения.
6. Концентрация глюкозы в плазме крови натощак ≥ 126 мг/дл (≥ 7,0 ммоль/л) или постпрандиальной концентрации глюкозы в плазме крови ≥ 200 мг/дл (≥ 11,1 ммоль/л) хотя бы однократно.
7. Более высокая частота дисфагии на фоне кветиапина по сравнению с плацебо была отмечена только в клинических исследованиях у пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства.
8. Повышение исходной массы тела на > 7 %. В основном возникает в первые недели терапии у взрослых.
9. При изучении синдрома «отмены» в краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследованиях кветиапина в режиме монотерапии были отмечены следующие симптомы: бессонница, тошнота, головная боль, диарея, рвота, головокружение и раздражительность. Частота синдрома «отмены» существенно снижалась через 1 неделю после прекращения приема кветиапина.
10. Повышение концентрации триглицеридов ≥ 200 мг/дл (≥ 2,258 ммоль/л) у пациентов ≥ 18 лет или ≥ 150 мг/дл (≥ 1,694 ммоль/л) у пациентов < 18 лет, хотя бы однократно.
11. Повышение концентрации общего холестерина ≥ 240 мг/дл (≥ 6,2064 ммоль/л) у пациентов ≥ 18 лет или ≥ 200 мг/дл (≥ 5,172 ммоль/л) у пациентов < 18 лет, хотя бы однократно. Очень часто наблюдалось повышение концентрации холестерина ЛПНП ≥ 30 мг/дл (≥ 0,769 ммоль/л). Среднее значение данного изменения у этих пациентов составило 41,7 мг/дл (≥ 1,07 ммоль/л).
12. См. выше.
13. Количество тромбоцитов ≤ 100×10^9/л, хотя бы однократно в любое время.
14. По данным сообщений о нежелательных явлениях повышения активности КФК, не ассоциированного со злокачественным нейролептическим синдромом, в клинических исследованиях.
15. Повышение концентрации пролактина у пациентов ≥ 18 лет: > 20 мкг/л (≥ 869,56 пмоль/л) у мужчин, > 30 мкг/л (≥ 1304,34 пмоль/л) у женщин при определении в любой момент.
16. Может приводить к падениям.
17. Снижение концентрации холестерина ЛПВП < 40 мг/дл (< 1,025 ммоль/л) у мужчин и < 50 мг/дл (< 1,282 ммоль/л) у женщин при определении в любой момент.
18. Частота изменения интервала QTc от < 450 мсек до ≥ 450 мсек с удлинением ≥ 30 мсек. В плацебо-контролируемых исследованиях кветиапина среднее изменение интервала QTc до клинически значимого уровня и частота этого изменения в группе кветиапина и группе плацебо не различались.
19. Изменение от > 132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л хотя бы однократно.
20. Случаи суицидальных намерений и суицидального поведения были отмечены во время терапии кветиапином или вскоре после ее прекращения (см. раздел 4.4.).
21. См. раздел 5.1.
22. Снижение концентрации гемоглобина ≤ 13 г/дл (8,07 ммоль/л) у мужчин и ≤ 12 г/дл (7,45 ммоль/л) у женщин хотя бы однократно отмечалось у 11 % пациентов на фоне приема кветиапина во всех клинических исследованиях, включая длительную терапию в открытом периоде. У этих пациентов среднее максимальное снижение концентрации гемоглобина в любой момент исследования составило –1,50 г/дл.
23. Данные явления часто отмечали на фоне тахикардии, головокружения, ортостатической гипотензии и (или) сопутствующей патологии сердечно-сосудистой или дыхательной системы.
24. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормальных значений, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменения концентрации общего Т4, свободного

Т4, общего Т3, свободного Т3 до значений < 0,8 от нижней границы нормы (пмоль/л) и повышение концентрации ТТГ > 5 мМЕд/л при определении в любое время.

25. На основании повышенной частоты возникновения рвоты у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет).
26. На основании изменения количества нейтрофилов от ≥ 1,5 × 10^9/л от исходных значений до < 0,5 × 10^9/л в любой момент во время терапии и пациентов с тяжелой нейтропенией (< 0,5 × 10^9/л) и инфекцией во всех клинических исследованиях кветиапина (см. раздел 4.4.).
27. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормальных значений, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменение количества эозинофилов > 1 × 10^9/л при определении в любое время.
28. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормальных значений, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменение количества лейкоцитов ≤ 3 × 10^9/л при определении в любое время.
29. На основании сообщений о нежелательных явлениях «метаболический синдром» во всех клинических исследованиях кветиапина.
30. У некоторых пациентов в клинических исследованиях отмечалось ухудшение более чем одного метаболического показателя, таких как масса тела, концентрация глюкозы в крови и показатели липидного обмена (см. раздел 4.4.).
31. См. раздел 4.6.
32. Может развиться в момент или вскоре после начала терапии и сопровождаться артериальной гипотензией и (или) обмороком. Частота установлена на основании сообщений о развитии брадикардии и связанных нежелательных реакций во всех клинических исследованиях кветиапина.
33. На основании результатов одного ретроспективного нерандомизированного эпидемиологического исследования.

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

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

Дети

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

Частота встречаемости определена следующим образом:

очень часто (≥ 1/10);
часто (≥ 1/100, но < 1/10);
нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100);
редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000);
очень редко (< 1/10 000);
частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

СОК	**Нежелательная реакция**
Эндокринные нарушения	
Очень часто	Гиперпролактинемия[1]
Нарушения метаболизма и питания	
Очень часто	Повышение аппетита

Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	ЭПС[3]
Часто	Обморок
Нарушения со стороны сосудов	
Очень часто	Повышение артериального давления[2]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто	Ринит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Рвота
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	Раздражительность[3]

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении
220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а
Телефон: +375 (17) 242 00 29
Факс: +375 (17) 242 00 29
Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.rceth.by

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»
Телефон: +7 7172 235 135
Адрес электронной почты: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось о летальном исходе при приеме 13,6 г кветиапина у пациента, участвовавшего в клиническом исследовании, а также о летальном исходе после приема 6 г кветиапина при пострегистрационном изучении препарата. В то же время описан случай приема кветиапина в дозе, превышающей 30 г, без летального исхода.

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

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

Лечение

Специфических антидотов к кветиапину нет. В случаях тяжелой интоксикации следует помнить о возможности передозировки несколькими лекарственными препаратами. Рекомендуется проводить мероприятия, направленные на поддержание функции дыхания и сердечно-сосудистой системы, обеспечение адекватной оксигенации и вентиляции. Опубликованы сообщения о разрешении тяжелых нежелательных реакций со стороны ЦНС, в том числе комы, делирия и явного антихолинергического синдрома, после внутривенного введения физостигмина (в дозе 1–2 мг) под постоянным контролем электрокардиограммы (ЭКГ). Такой подход не рекомендован в качестве стандартного лечения из-за потенциального негативного влияния физостигмина на внутрисердечную проводимость. Физостигмин можно применять при отсутствии отклонений на ЭКГ. Не следует применять физостигмин при аритмиях, блокадах любой степени или расширении комплекса QRS.

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

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

Пристальное медицинское наблюдение должно продолжаться до улучшения состояния пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N05AH04.

Механизм действия

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

D_1-, D_2-дофаминовым рецепторам головного мозга. Антагонизм к указанным рецепторам в сочетании с более высокой селективностью к $5HT_2$-серотониновым рецепторам, чем к D_2-дофаминовым рецепторам, обуславливает основные клинические антипсихотические свойства кветиапина и низкую частоту развития экстрапирамидных нежелательных реакций. Кветиапин не обладает сродством к переносчику норадреналина и обладает низким сродством к $5HT_{1A}$-серотониновому рецептору, в то время как N-дезалкилкветиапин проявляет высокое сродство к обоим. Ингибирование переносчика норадреналина и частичный агонизм в отношении $5HT_{1A}$-серотониновых рецепторов, проявляемые N-дезалкилкветиапином, могут обуславливать антидепрессивное действие препарата. Кветиапин и N-дезалкилкветиапин обладают высоким сродством к гистаминовым и α_1-адренорецепторам и умеренным сродством по отношению к α_2-адренорецепторам. Кроме того, кветиапин не обладает или обладает низким сродством к мускариновым рецепторам, в то время как N-дезалкилкветиапин проявляет умеренное или высокое сродство к нескольким подтипам мускариновых рецепторов, с которым могут быть связаны антихолинергические (мускариноподобные) эффекты.

Фармакодинамические эффекты

В стандартных тестах кветиапин проявляет антипсихотическую активность.

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

Результаты изучения ЭПС у животных выявили, что кветиапин вызывает слабую каталепсию в дозах, эффективно блокирующих D_2-рецепторы. Кветиапин вызывает селективное уменьшение активности мезолимбических А10-дофаминергических нейронов в сравнении с А9-нигростриатными нейронами, вовлеченными в моторную функцию.

Клиническая эффективность и безопасность

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

Кветиапин эффективен в качестве монотерапии при маниакальных эпизодах от умеренной до выраженной степени тяжести. Данные о длительном применении кветиапина для профилактики последующих маниакальных и депрессивных эпизодов отсутствуют. Данные по применению кветиапина в комбинации с вальпроатом семинатрия или препаратами лития при маниакальных эпизодах от умеренной до выраженной степени тяжести ограничены, однако данная комбинированная терапия в целом хорошо переносилась. Кроме того, кветиапин в дозе 300 мг и 600 мг эффективен у пациентов с биполярным расстройством I и II типа от умеренной до выраженной степени тяжести. При этом эффективность кветиапина при приеме в дозе 300 мг и 600 мг в сутки сопоставима.

Кветиапин эффективен у пациентов с шизофренией и манией при приеме препарата два раза в сутки, несмотря на то, что период полувыведения (T½) кветиапина составляет около 7 часов. Воздействие кветиапина на $5HT_2$- и D_2-рецепторы продолжается до 12 часов после приема препарата.

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При пероральном применении кветиапин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и активно метаболизируется в печени. Прием пищи существенно не влияет на биодоступность кветиапина.

Распределение

Приблизительно 83 % кветиапина связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

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

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

Кветиапин и некоторые его метаболиты (включая N-дезалкилкветиапин) обладают слабой ингибирующей активностью по отношению к изоферментам системы цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, но только при концентрации, в 5–50 раз превышающей концентрации, наблюдаемые при обычно применяемой эффективной суточной дозе 300–800 мг.

Основываясь на результатах исследований in vitro, не следует ожидать, что одновременное применение кветиапина с другими препаратами приведет к клинически выраженному ингибированию метаболизма других лекарственных средств, опосредованного системой цитохрома P450.

Элиминация

T½ кветиапина и N-дезалкилкветиапина составляет около 7 часов и 12 часов соответственно. В среднем менее 5 % молярной дозы фракции свободного кветиапина и N-дезалкилкветиапина плазмы выводится почками. Приблизительно 73 % кветиапина выводится почками и 21 % – через кишечник. Менее 5 % кветиапина не подвергается метаболизму и выводится в неизмененном виде почками или через кишечник.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика кветиапина и N-дезалкилкветиапина имеет линейный характер.

Особые группы пациентов

Пол

Различий фармакокинетических показателей у мужчин и женщин не наблюдается.

Лица пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

Средний плазменный клиренс кветиапина снижается приблизительно на 25 % у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела), но индивидуальные показатели клиренса находятся в пределах значений, выявленных у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Квентиакс, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро
Лактозы моногидрат
Кальция гидрофосфат дигидрат
Целлюлоза микрокристаллическая, тип 101
Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102
Повидон К-25
Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)
Магния стеарат
Оболочка пленочная
Гипромеллоза
Титана диоксид (Е171)
Макрогол-4000
Краситель железа оксид желтый (Е172)
Краситель железа оксид красный (Е172)

Квентиакс, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро
Лактозы моногидрат
Кальция гидрофосфат дигидрат
Целлюлоза микрокристаллическая, тип 101
Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102
Повидон К-25
Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)
Магния стеарат
Оболочка пленочная
Гипромеллоза
Титана диоксид (Е171)
Макрогол-4000
Краситель железа оксид желтый (Е172)

Квентиакс, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро
Лактозы моногидрат
Кальция гидрофосфат дигидрат
Целлюлоза микрокристаллическая, тип 101
Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102
Повидон К-25
Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)
Магния стеарат
Оболочка пленочная
Гипромеллоза
Титана диоксид (Е171)
Макрогол-4000

Квентиакс, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро
Лактозы моногидрат
Кальция гидрофосфат дигидрат
Целлюлоза микрокристаллическая, тип 101
Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102
Повидон К-25
Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)
Магния стеарат
Оболочка пленочная
Гипромеллоза
Титана диоксид (Е171)
Макрогол-4000

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных температурных условий хранения.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в блистере из ПВХ и фольги алюминиевой.

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

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения
АО «КРКА, д.д., Ново место»
Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место
Телефон: +386 7 331 21 11
Факс: +386 7 332 15 37
Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «КРКА-РУС»
143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Телефон: +7 (495) 994 70 70
Факс: +7 (495) 994 70 78
Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь
Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь
220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315
Телефон: 8 740 740 9230
Факс: 8 740 740 9230
Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан
ТОО «КРКА Казахстан»
050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601
Телефон: + 7 (727) 311 08 09
Адрес электронной почты: info.kz@krka.biz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001118)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

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