

15.03.2022

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КВЕНТИАКС® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 200 мг и 300 мг

Кветиапин (quetiapine)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг кветиапина в форме кветиапина гемифумарата (28,78 мг), 200 мг кветиапина в форме кветиапина гемифумарата (230,26 мг) и 300 мг кветиапина в форме кветиапина гемифумарата (345,39 мг).

Вспомогательные вещества с известным действием: лактоза моногидрат, натрий.

	Таблетки 25 мг	Таблетки 200 мг	Таблетки 300 мг
лактоза	4,28мг	34,20 мг	51,30 мг
натрий	0,35 мг	2,78 мг	4,17 мг

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

25 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-розового цвета, гладкие с обеих сторон таблетки.

200 мг: круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, гладкие с обеих сторон таблетки.

300 мг: капсуловидные, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, гладкие с обеих сторон таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Квентиакс применяется для:

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

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

15.03.2022

Взрослые:

Лечение шизофрении

Для лечения шизофрении Квентиакс следует принимать два раза в день. 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 рекомендуемая эффективная суточная доза составляет 300 - 450 мг в сутки.

В зависимости от клинической реакции и переносимости у каждого пациента, доза может быть скорректирована в пределах от 150 мг до 750 мг в сутки.

Лечение маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени при биполярном расстройстве

Для лечения маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве Квентиакс следует принимать два раза в день. 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 на 200 мг в сутки.

В зависимости от клинической реакции и переносимости у каждого пациента, дозу можно скорректировать в пределах от 200 мг до 800 мг в сутки. Обычно рекомендуемая 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.

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).

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

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

Профилактика рецидивов биполярных расстройств

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

Пожилые пациенты

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

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

15.03.2022

Дети и подростки

Кветиапин не показан 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.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции печени

Кветиапин в значительной степени метаболизируется в печени. Поэтому, при диагностированном нарушении функции печени Кветиакс назначается с осторожностью особенно в начале курса лечения. Лечение у пациентов с диагностированным нарушением функции печени следует начинать с дозы 25 мг/сут. Дозу следует увеличивать ежедневно на 25 - 50 мг до достижения эффективной дозы, в зависимости от клинической реакции пациента и индивидуальной переносимости.

Способ применения

Кветиакс может применяться независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

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

Совместное применение с ингибиторами цитохрома P450 3A4, например, ингибиторы ВИЧ-протеазы, азол - противогрибковые препараты, эритромицин, кларитромицин и нефазодон (см. также разделы 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности

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

Дети и подростки

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

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

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

15.03.2022

Суицид/суицидальные мысли или ухудшение клинического состояния

Депрессии при биполярном расстройстве сопровождаются повышенным риском суицидальных мыслей, самоповреждений и суицида. Этот риск сохраняется до наступления выраженной ремиссии. Так как улучшение может не наступить в течение первых недель, а возможно и более длительного периода, больных следует тщательно наблюдать до наступления улучшения. Клинический опыт также указывает на то, что суицидальный риск может повыситься на раннем этапе улучшения состояния.

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

Другие психические расстройства, при которых назначается кветиапин, могут также повышать риск суицида. Более того, эти состояния могут сочетаться с большими депрессивными эпизодами. Таким образом, при лечении пациентов с другими психическими расстройствами следует соблюдать такие же меры предосторожности, как и при лечении больных 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 суицидальных мыслей или попыток самоубийства, и должны тщательно контролироваться во время лечения. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими расстройствами выявил повышенный риск суицидального поведения по сравнению с группой плацебо в возрасте младше 25 лет.

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

Пациенты (а также лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости наблюдения за любыми клиническими ухудшениями, суицидальным поведением или мыслями, а также необычными изменениями в поведении, и о необходимости обращения за медицинской помощью при появлении данных симптомов.

В кратковременных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с большим депрессивным эпизодом при биполярном расстройстве повышенный риск событий, связанных с самоубийством наблюдался у молодых взрослых пациентов (младше 25 лет), получавших кветиапин, по сравнению с лицами, получавшими плацебо (3,0% и 0 % соответственно). Популяционное ретроспективное исследование кветиапина для лечения пациентов с большим депрессивным расстройством показало повышенный риск самоповреждений и суицида у пациентов в возрасте от 25 до 64 лет, не имевших в анамнезе самоповреждений во время использования кветиапина с другими антидепрессантами.

Риск развития метаболических нарушений

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

Экстрапирамидные симптомы

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

15.03.2022

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

Поздняя дискинезия

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

Сонливость и головокружение

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

Ортостатическая гипотензия

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

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

Синдром апноэ во сне

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

Эпилептические припадки

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

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Злокачественный нейролептический синдром может возникнуть при лечении антипсихотическими препаратами, в том числе и кветиапином (см. раздел 4.8). К его клиническим проявлениям относятся повышение температуры, изменение психического состояния, ригидность мышц,

15.03.2022

нестабильность вегетативных функций и повышение уровня креатинфосфокиназы. В таких случаях кветиапин следует отменить и назначить соответствующее лечение.

Тяжелая нейтропения и агранулоцитоз

Тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалась в клинических исследованиях с кветиапином. Большинство случаев тяжелой нейтропении развивались в течение нескольких месяцев после начала лечения кветиапином. Не установлено очевидной зависимости этого эффекта от дозы. В постмаркетинговый период сообщалось о некоторых случаях со смертельным исходом. Возможными факторами риска развития нейтропении являются уже имеющиеся в анамнезе сниженное количество лейкоцитов или нейтропения, вызванная другими лекарственными средствами. Тем не менее, некоторые случаи произошли у пациентов без ранее существовавших факторов риска. При снижении количества нейтрофилов до $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ кветиапин следует отменить. У пациентов следует наблюдать развитие признаков и симптомов инфекции и контролировать уровень нейтрофилов до тех пор, пока он не превысит $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (см. раздел 4.8 и 5.1).

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

Пациентов следует проинформировать о необходимости немедленного сообщения о признаках/симптомах агранулоцитоза или инфекции (о появлении лихорадки, слабости, летаргии или боли в горле) в любое время терапии. Таким пациентам необходимо немедленно определить количество лейкоцитов и абсолютное количество нейтрофилов, особенно при отсутствии у них предрасполагающих факторов.

Антихолинергические (мускаринергические эффекты)

Норкветиапин, активный метаболит кветиапина, имеет умеренное или выраженное сродство к различным подтипам мускариновых рецепторов. Это предопределяет возможность развития антихолинергических побочных эффектов при применении кветиапина в рекомендованных дозах совместно с другими препаратами, имеющими антихолинергические свойства, а также при передозировке. Кветиапин следует применять с осторожностью у пациентов, совместно получающих другие препараты с антихолинергическими (мускариновыми) свойствами. Также кветиапин следует назначать с осторожностью пациентам, имеющим или ранее имевшим задержку мочи, клинически значимую гипертрофию предстательной железы, кишечную непроходимость или сопутствующие состояния, повышенное внутриглазное давление или узкоугольную глаукому (см. разделы 4.5, 4.8, 5.1 и 4.9).

Взаимодействия

(см. также раздел 4.5)

Применение кветиапина одновременно с сильным индуктором печеночных ферментов, например, карбамазепином или фенитоином, значительно снижает концентрацию кветиапина в плазме крови, что может повлиять на эффективность лечения этим препаратом. У пациентов, получающих индуктор печеночных ферментов, начало лечения препаратом возможно только в том случае, когда врач считает, что преимущества кветиапина превышают риск отмены индуктора печеночных ферментов. Важно, чтобы любое изменение дозировки индуктора было постепенным, и при необходимости его следует заменять не индуцирующим препаратом, например, вальпроатом натрия.

15.03.2022

Масса тела

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

Гипергликемия

Гипергликемия и/или ухудшение течения существующего сахарного диабета, иногда сопровождающегося развитием кетоацидоза или комы, иногда со смертельным исходом, описаны в редких случаях (см. раздел 4.8). В некоторых случаях этому предшествовало повышение массы тела, что можно рассматривать как предрасполагающий фактор. Рекомендуется надлежащее клиническое наблюдение в соответствии с имеющимися указаниями по применению антипсихотических препаратов. Пациенты, получающие антипсихотические препараты, включая и кветиапин, должны наблюдаться по поводу развития признаков и симптомов гипергликемии (полидипсия, полиурия, полифагия и слабость), а больных диабетом, а также пациентов, имеющих риск развития сахарного диабета, необходимо регулярно обследовать по поводу ухудшения гликемического контроля. Следует регулярно проводить мониторинг массы тела пациента.

Липиды

Повышение уровня триглицеридов, ЛПНП и общего холестерина, а также понижение уровня ЛПВП наблюдалось в клинических исследованиях с кветиапином (см. раздел 4.8). Изменения уровня липидов следует контролировать и корректировать, рассматривая их как клинически значимые.

Удлинение интервала QT

В клинических испытаниях, в течение которых препарат использовался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, применение кветиапина не было связано с постоянным удлинением интервала QT. Однако в постмаркетинговых исследованиях удлинение интервала QT наблюдалось при приеме кветиапина в терапевтических дозах (см. раздел 4.8) и при передозировке (см. раздел 4.9). Так же, как и при назначении других антипсихотических препаратов, следует соблюдать осторожность, при назначении кветиапина пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или у которых в семейном анамнезе наблюдалось удлинение интервала QT. Так же следует соблюдать осторожность при сочетании кветиапина с препаратами которые увеличивают интервал QT, нейролептиками, особенно у пожилых пациентов, пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией, гипомagneмией (см. раздел 4.5).

Кардиомиопатия и миокардит

В клинических исследованиях и при применении кветиапина в пострегистрационном периоде поступали сообщения о развитии кардиомиопатии и миокардита (см. раздел 4.8). У пациентов с кардиомиопатией и миокардитом следует рассмотреть вопрос о прекращении приема кветиапина.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении кветиапина очень редко сообщалось о развитии тяжелых кожных нежелательных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, мультиформную эритему и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которые могут быть жизнеугрожающими или фатальными. Тяжелые кожные нежелательные реакции обычно проявляются в виде одного или нескольких из следующих симптомов: обширная кожная сыпь, которая может сопровождаться зудом или пустулами, эксфолиативный дерматит, лихорадка,

15.03.2022

лимфаденопатия и потенциальная эозинофилия или нейтропения. Большинство этих реакций возникали в течение 4 недель после начала терапии кветиапином, некоторые DRESS-реакции возникали в течение 6 недель после начала терапии кветиапином. При появлении признаков и симптомов, указывающих на эти тяжелые кожные реакции, следует немедленно отменить кветиапин и рассмотреть альтернативное лечение.

Синдром отмены

Острые симптомы отмены, в том числе бессонница, тошнота, рвота, головная боль, диарея, головокружение и раздражительность были описаны после резкого прекращения приема высоких доз антипсихотических препаратов. Поэтому в случае необходимости прекращения приема препарата рекомендуется постепенное снижение дозы в течение одной-двух недель (см. раздел 4.8).

Пожилые пациенты с психозом, связанным с деменцией

Кветиапин не разрешен к применению у пациентов с психозом, связанным с деменцией.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях в группе пациентов с деменцией, в случае применения некоторых атипичных антипсихотиков, наблюдался повышенный примерно в 3 раза риск развития цереброваскулярных нежелательных явлений.

Механизм такого повышения риска неизвестен. Повышенный риск нельзя исключить также и в случае применения других антипсихотиков или в других группах пациентов. Кветиапин следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих факторы риска инсульта.

В плацебо-контролируемых исследованиях с применением кветиапина в пересчете на 100 пациенто-лет частота цереброваскулярных нежелательных явлений в группе, получавшей кветиапин, не превосходила таковую в группе плацебо. Кветиапин следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих факторы риска инсульта.

При мета-анализе атипичных антипсихотических средств обнаружено, что пожилые пациенты с психозом, связанным с деменцией, имеют повышенный риск смерти по сравнению с группой плацебо.

В двух 10-недельных плацебо-контролируемых исследованиях кветиапина в той же популяции пациентов (n=710; средний возраст 83 года, в пределах 56-99 лет) смертность в группе, получавшей кветиапин, составила 5,5 % против 3,2 % в группе плацебо. В этих исследованиях пациенты умирали от многих причин, которые соответствовали ожиданиям для этой группы населения.

Пожилые пациенты с болезнью Паркинсона (БП) / паркинсонизм

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

Дисфагия

Дисфагия (см. раздел 4.8) наблюдались во время лечения кветиапином. Кветиапин следует применять с осторожностью у больных с риском развития аспирационной пневмонии.

Запор и кишечная непроходимость

Запор является фактором риска кишечной непроходимости. Поступали сообщения о запорах и кишечной непроходимости на фоне приема кветиапина (см. раздел 4.8). Сообщалось о смертельных исходах у пациентов, имевших повышенный риск кишечной непроходимости, в том числе у лиц,

15.03.2022

совместно получавших лекарственные средства, тормозящие перистальтику кишечника, которые не сообщили врачу о развитии у них запора. Пациенты с кишечной непроходимостью нуждаются в тщательном наблюдении и экстренной медицинской помощи.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

Случаи венозной тромбоэмболии (ВТЭ) наблюдались при лечении антипсихотическими препаратами. В связи с тем, что пациенты, получавшие антипсихотические препараты, имели приобретенные факторы риска ВТЭ, следует выявить все возможные факторы риска ВТЭ перед началом и во время лечения кветиапином и предпринять профилактические меры.

Панкреатит

Панкреатит наблюдался как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом периоде. Несмотря на то, что в пострегистрационном 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 потребление алкоголя.

Злоупотребление и передозировка

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

Дополнительная информация

Имеются ограниченные данные о применении кветиапина в сочетании с дивалпроексом или литием при острых маниакальных эпизодах средней и тяжелой степени. Однако комбинированная терапия хорошо переносилась (см. разделы 4.8 и 5.1). Эти данные показали аддитивный эффект на 3-й неделе.

Лактоза

Так как это лекарственное средство содержит лактозу, то его не следует назначать пациентам с редкими наследственными нарушениями толерантности к галактозе, наследственным дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Натрий

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть, по существу, «без натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Принимая во внимание влияния кветиапина на центральную нервную систему, кветиапин следует применять с осторожностью с другими препаратами, действующими на ЦНС, а также при употреблении алкоголя.

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

Цитохром P450 (CYP) 3A4 - это фермент, который в первую очередь отвечает за P450-опосредованный метаболизм кветиапина. При исследовании лекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев сочетанное введение кветиапина в дозе 25 мг с кетоконазолом (ингибитор CYP3A4) вызывало 5-8-кратное увеличение AUC кветиапина. Таким образом, комбинирование кветиапина с ингибиторами CYP3A4 противопоказано. Также не рекомендуется принимать кветиапин с грейпфрутовым соком.

15.03.2022

Клиническое испытание исследования пациентов, получающих повторные дозы с целью определения фармакокинетики кветиапина до и во время введения карбамазепина (известного индуктора печеночных ферментов) показало, что совместное применение с карбамазепином значительно повышало клиренс кветиапина. Увеличение клиренса уменьшало системное воздействие кветиапина (по данным AUC) в среднем до 13% по сравнению с приемом только кветиапина. Однако, у некоторых пациентов наблюдался более выраженный эффект. В следствие такого взаимодействия концентрации препарата в плазме крови могут быть низкими, что может повлиять на эффективность кветиапина.

Совместное применение кветиапина с фенитоином (индуктором микросомальных ферментов) приводит к значительному (около 450%) повышению клиренса кветиапина из плазмы при пероральном применении. Кветиапин можно назначать пациентам, принимающим индукторы печеночных ферментов только после медицинской оценки пользы, ожидаемой от этого лечения, и риска отмены индукторов ферментов печени. В этих случаях требуется постепенная отмена индукторов ферментов печени, по возможности замещающий препарат не должен обладать фермент-индуцирующими свойствами (например, вальпроат натрия, см. раздел 4.4).

Фармакокинетика кветиапина существенно не менялась при одновременном назначении антидепрессантов имипрамина (известный ингибитор CYP 2D6) или флуоксетина (известный ингибитор CYP 3A4 и CYP 2D6).

Фармакокинетика кветиапина существенно не менялась при одновременном назначении антипсихотических средств рисперидона или галоперидола. Одновременный прием кветиапина и тиоридазина вызывал повышенный клиренс кветиапина примерно на 70%.

Фармакокинетика кветиапина не изменялась после совместного применения с циметидином.

Фармакокинетика лития не изменялась при его сочетании с кветиапином.

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. В ретроспективном клиническом исследовании детей и подростков, получавших вальпроат, кветиапин или оба препарата, в группе пациентов, получавших оба препарата, была выявлена повышенная частота развития лейкопении и нейтропении, по сравнению с монотерапией.

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

Следует проявлять осторожность, в случае одновременного применения кветиапина с лекарственными средствами, которые, как известно, вызывают электролитный дисбаланс или увеличивают интервал QT.

Сообщалось о ложноположительных результатах иммуноферментного анализа метадона и трициклических антидепрессантов у пациентов, принимавших кветиапин. Для подтверждения

15.03.2022

сомнительных результатов иммуноферментного анализа рекомендуется проведение хроматографии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность:

Первый триместр

Небольшие объемы опубликованных данных о приеме кветиапина во время беременности (от 300 до 1000 беременностей, окончившихся родами), включая несколько индивидуальных сообщений и некоторые результаты обсервационных исследований, не указывают на повышение риска развития аномалий, связанных с лечением. Однако, приняв во внимание все имеющиеся данные, нельзя сделать однозначный вывод.

В экспериментальных моделях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Таким образом, кветиапин можно применять при беременности только, если преимущества оправдывают возможный риск.

Третий триместр

Новорожденные, подвергшиеся воздействию антипсихотических средств (включая кветиапин) в течение третьего триместра беременности, подвержены риску возникновения побочных реакций, включая экстрапирамидные 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. Следовательно, новорожденных следует тщательно контролировать.

Грудное вскармливание

Ограниченные данные из опубликованных отчетов о выделении кветиапина с грудным молоком при приеме кветиапина в терапевтических дозах показали, что его уровень варьирует. Из-за отсутствия надежных данных необходимо принять решение о том, следует ли прекратить грудное вскармливание или лечение Кветиаком, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Влияние кветиапина на фертильность человека не исследовалось. Эффекты, связанные с повышенным уровнем пролактина, наблюдались у крыс, хотя они не имеют прямого отношения 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 умственной активности. Поэтому пациентам не следует водить машину или работать с механизмами, пока не станет известна индивидуальная реакция на данное лекарственное средство.

4.8. Нежелательные реакции

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

15.03.2022

Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственную реакцию с эозинофилией и системные симптомы, в связи с лечением кветиапином.

Частота возникновения нежелательных реакций, связанных с терапией кветиапином, приведена в таблице ниже (таблица 1) в соответствии с форматом, рекомендованным Советом международных организаций медицинских наук (CIOMS III Рабочая Группа; 1995).

Таблица 1 Нежелательные реакции, связанные с терапией кветиапином

Нежелательные реакции, наблюдаемые при использовании кветиапина и классифицированные по частоте и системно-органным классам: очень частые ($\geq 1/10$); частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$) и частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным).

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
<i>Очень частые</i>	Снижение уровня гемоглобина ²²
<i>Частые</i>	Лейкопения ^{1,28} , уменьшение количества нейтрофилов, повышение количества эозинофилов ²⁷
<i>Нечастые</i>	Тромбоцитопения, анемия, снижение числа тромбоцитов ¹³ , нейтропения ¹
<i>Редкие</i>	Агранулоцитоз ²⁶
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
<i>Нечастые</i>	Гиперчувствительность (в том числе и кожные аллергические реакции)
<i>Очень редкие</i>	Анафилактические реакции ⁵
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	
<i>Частые</i>	Гиперпролактинемия ¹⁵ , снижение уровня общего Т ₄ ²⁴ , снижение уровня свободного Т ₄ ²⁴ , снижение уровня общего Т ₃ ²⁴ , повышение уровня тиреотропного гормона ²⁴
<i>Нечастые</i>	Снижение уровня свободного Т ₃ ²⁴ , недостаточность функции щитовидной железы ²¹
<i>Очень редкие</i>	Неадекватная секреция антидиуретического гормона
<i>Нарушение обмена веществ и питания</i>	
<i>Очень частые</i>	Повышение уровня триглицеридов сыворотки ^{10,30} , повышение уровня общего холестерина (в основном ЛПНП) ^{11,30} , снижение уровня холестерина ЛПВП ^{17,30} , увеличение массы тела ^{8, 30} .

15.03.2022

<i>Частые</i>	Повышенный аппетит, повышение уровня глюкозы крови до гипергликемического уровня ^{6,30}
<i>Нечастые</i>	Гипонатриемия ¹⁹ , сахарный диабет ^{1,5,6} , ухудшение течения существующего сахарного диабета
<i>Редкие</i>	Метаболический синдром ²⁹
<i>Психические расстройства</i>	
<i>Частые</i>	Ненормальные сновидения и кошмары, суицидальные мысли и суицидальное поведение ²⁰
<i>Редкие</i>	Сомнамбулизм и другие подобные реакции как, например, разговор во сне и связанные со сном расстройства пищевого поведения
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
<i>Очень частые</i>	Головокружение ^{4,16} , сонливость ^{2,16} , головная боль, экстрапирамидные симптомы ^{1,21}
<i>Частые</i>	Дизартрия
<i>Нечастые</i>	Эпилептические припадки ¹ , синдром беспокойных ног, поздняя дискинезия ^{1,5} , обмороки ^{4,16} .
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
<i>Частые</i>	Тахикардия ⁴ , сильное сердцебиение ²³
<i>Нечастые</i>	Удлинение интервала QT ^{1,12,18} , брадикардия ³²
<i>Частота неизвестна</i>	Кардиомиопатия, миокардит
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
<i>Частые</i>	Нечеткость зрения
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
<i>Частые</i>	Ортостатическая гипотензия ^{4,16}
<i>Редкие</i>	Тромбоэмболия вен ¹
<i>Частота неизвестна</i>	Инсульт ³³
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
<i>Частые</i>	Одышка ²³
<i>Нечастые</i>	Ринит
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
<i>Очень частые</i>	Сухость во рту
<i>Частые</i>	Диспепсия, запор, рвота ²⁵
<i>Нечастые</i>	Дисфагия ⁷
<i>Редкие</i>	Панкреатит ¹ , кишечная непроходимость/илеус
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
<i>Частые</i>	Повышение уровня в сыворотке крови аланинаминотрансферазы (АЛТ) ³ , повышение уровня гамма-ГТ ³
<i>Нечастые</i>	Повышение уровня в сыворотке крови аспартатаминотрансферазы (АЛТ) ³ .
<i>Редкие</i>	Желтуха ⁵ , гепатит

<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
<i>Очень редкие</i>	Ангионевротический отек ⁵ , синдром Стивенса-Джонсона ⁵
<i>Частота неизвестна</i>	Токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS), кожный васкулит
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительных тканей</i>	
<i>Очень редкие</i>	Рабдомиолиз
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
<i>Нечастые</i>	Задержка мочи
<i>Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния</i>	
<i>Частота неизвестна</i>	Симптомы отмены препарата у новорожденных ³¹
<i>Нарушение со стороны репродуктивных органов и молочных желез</i>	
<i>Нечастые</i>	Нарушение половой функции
<i>Редкие</i>	Приапизм, галакторея, набухание молочных желез, нарушение менструального цикла
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
<i>Очень частые</i>	Симптомы отмены препарата ^{1,9}
<i>Частые</i>	Легкая астения, периферические отеки, раздражительность, повышение температуры тела
<i>Редкие</i>	Злокачественный нейролептический синдром ¹ , гипотермия
<i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований</i>	
<i>Редкие</i>	Повышение уровня креатин-фосфокиназы крови ¹⁴

- (1) См. раздел 4.4.
- (2) Возможна сонливость, особенно на протяжении первых двух недель курса лечения, которая обычно проходит при продолжении применения препарата кветиапин.
- (3) У некоторых пациентов во время применения кветиапина отмечены бессимптомные повышения сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ) или гамма-ГТ (повышение в три раза превосходящее верхнюю границу нормы). Эти повышения обычно проходили при продолжении лечения кветиапином.
- (4) Как и другие антипсихотические средства с альфа-1-адреноблокирующей активностью, кветиапин может вызвать ортостатическую гипотензию с головокружением, тахикардией и у некоторых пациентов обмороками, особенно в начальном периоде подбора дозы (см. раздел 4.4).
- (5) Определение частоты этих побочных реакций основано на постмаркетинговых данных для кветиапина с немедленным высвобождением.
- (6) Уровень глюкозы в крови натощак ≥ 126 мг / дл ($\geq 7,0$ ммоль / л) или уровень глюкозы в крови не натощак ≥ 200 мг / дл ($\geq 11,1$ ммоль / л) хотя бы в одном случае.
- (7) Повышение частоты развития дисфагии на фоне кветиапина, по сравнению с плацебо, наблюдался только в клинических исследованиях биполярных расстройств в фазе депрессии.
- (8) Увеличение веса тела $> 7\%$, по сравнению с исходным состоянием преимущественно наблюдается у взрослых на первых неделях лечения.

15.03.2022

(9) В ходе плацебо-контролируемых клинических исследований монотерапии кветиапина наиболее часто наблюдались следующие симптомы отмены: бессонница, тошнота, головная боль, диарея, рвота, головокружение, раздражительность. Частота этих реакций значительно снизилась в течение одной недели после прекращения лечения.

(10) Триглицериды ≥ 200 мг / дл ($\geq 2,258$ ммоль / л) (пациенты ≥ 18 лет) или ≥ 150 мг / дл ($\geq 1,694$ ммоль / л) (пациенты < 18 лет) не менее чем в одном случае

(11) Холестерин ≥ 240 мг / дл ($\geq 6,2064$ ммоль / л) (пациенты ≥ 18 лет) или ≥ 200 мг / дл ($\geq 5,172$ ммоль / л) (пациенты < 18 лет) по крайней мере в одном случае. Очень часто наблюдалось повышение уровня холестерина ЛПНП ≥ 30 мг / дл ($\geq 0,769$ ммоль / л). У пациентов с такими повышенными уровнями холестерина среднее изменение составляло 41,7 мг/100 мл ($\geq 1,07$ ммоль/л).

(12) См. нижеприведенный текст.

(13) Количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л не менее чем в одном случае

(14) В ходе клинических испытаний сообщалось о нежелательных реакциях увеличения креатинфосфокиназы в крови, не связанных с злокачественным нейролептическим синдромом.

(15) Уровень пролактина, определяемый в любой момент у пациентов старше 18 лет: > 20 мкг/л ($> 869,56$ пмоль/л) у мужчин и > 30 мкг/л ($> 1304,34$ пмоль/л) у женщин.

(16) Может привести к падениям.

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

(18) Количество пациентов, у которых отмечалось изменение интервала QT от < 450 мсек до ≥ 450 мсек с увеличением ≥ 30 мсек. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях с кветиапином среднее изменение и частота пациентов, у которых наблюдается смещение до клинически значимого уровня, сходны между кветиапином и плацебо.

(19) Изменение значений > 132 ммоль/л до значений ≤ 132 ммоль/л не менее чем в одном случае

(20) Имеются сообщения о развитии суицидальных мыслей и суицидального поведения во время лечения кветиапином или вскоре после его отмены (см. раздел 4.4 и 5.1).

(21) См. раздел 5.1.

(22) Снижение уровня гемоглобина до ≤ 13 г / дл (8,07 ммоль / л) у мужчин, ≤ 12 г / дл (7,45 ммоль / л) не менее чем в одном случае из 11% пациентов, принимавших кветиапин во всех исследованиях, включая расширенные исследования. Среднее максимальное снижение уровня гемоглобина у этих пациентов в любой период времени составило - 1,50 г / дл.

(23) Эти сообщения часто возникали при тахикардии, головокружениях, ортостатической гипотонии и/или заболеваниях сердца/дыхательной системы.

(24) На основании изменений, по отношению к исходному уровню, до величин, имеющих потенциальную клиническую значимость в любой момент после исходного состояния, во всех клинических исследованиях. Сдвиги общего T_4 , свободного T_4 , общего T_3 и свободного T_3 определяются как $< 0,8 \times \text{LLN}$ (пмоль / л), а сдвиг в TSH составляет > 5 мМЕ / л в любой период времени.

(25) На основании повышенной частоты рвоты у пожилых пациентов (≥ 65 лет).

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

(27) На основании изменений, по отношению к исходному уровню, до величин, имеющих потенциальную клиническую значимость в любой момент после исходного состояния, во всех клинических исследованиях. Изменение количества эозинофилов определяется как $> 1 \times 10^9$ клеток/л в любой период лечения.

(28) На основании изменений, по отношению к исходному уровню, до величин, имеющих потенциальную клиническую значимость в любой момент после исходного состояния, во всех

15.03.2022

клинических исследованиях. Изменение количества лейкоцитов определяется как $\leq 3 \times 10^9$ клеток/л в любой период лечения.

(29) На основании отчетов по побочным реакциям, связанным с метаболическим синдромом, на основании всех клинических исследований с кветиапином.

(30) Ухудшение более, чем одного из следующих метаболических факторов: масса тела, глюкоза крови и липиды в клинических исследованиях. (см. раздел 4.4).

(31) См. раздел 4.6

(32) Может развиваться в начале или вскоре после лечения и может обуславливаться гипотензией и/или обмороком. Частота основана на сообщениях о брадикардии и связанных с ней осложнениях во всех клинических испытаниях с кветиапином.

33) Основано на ретроспективном нерандомизированном эпидемиологическом исследовании.

При применении нейролептиков наблюдалось удлинение интервала QT, желудочковая аритмия, внезапная смерть от неустановленных причин, остановка сердца и пируэтная тахикардия, эти нежелательные эффекты присущи всему классу данных лекарственных средств.

Дети и подростки (от 10 до 17 лет)

Вышеприведенные побочные реакции могут также встречаться у детей и подростков. Следующая таблица приводит побочные реакции, встречающиеся у детей и подростков в возрасте 10-17 лет с большей частотой, чем у взрослых, или отсутствующие у взрослых.

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

Частота нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$); частые (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$).

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	
<i>Очень частые</i>	Повышение уровня пролактина ¹
<i>Нарушение обмена веществ и питания</i>	
<i>Очень частые</i>	Повышение аппетита
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
<i>Очень частые</i>	Экстрапирамидные симптомы ^{3,4}
<i>Частые</i>	Обморок
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
<i>Очень частые</i>	Повышение артериального давления ²
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
<i>Частые</i>	Ринит
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
<i>Очень частые</i>	Рвота
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
<i>Частые</i>	Раздражительность ³

(1) Уровень пролактина, определяемый в любой период лечения у пациентов младше 18 лет: >20 мкг/л ($> 869,56$ пмоль/л) у мальчиков и > 26 мкг/л ($> 1130,428$ пмоль/л) у девочек. Менее, чем у 1% пациентов уровень пролактина превышал 100 мкг/л.

15.03.2022

(2)Повышение артериального давления к клинически значимому пороговому значению (на основании международных критериев органов здравоохранения), либо повышение систолического и диастолического давления соответственно на > 20 мм рт. ст. и на > 10 мм рт. ст. в любой период лечения на основании двух острых плацебо-контролируемых клинических исследований у детей и подростков длительностью 3-6 недель.

(3)Примечание: частота соответствует таковой, наблюдаемой у взрослых, однако может быть связана с различиями в клинических проявлениях 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 лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях и недостатке эффективности.

4.9. Передозировка

Симптомы передозировки

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

Передозировка может привести к удлинению интервала QT, судорогам, эпилептическому статусу, рабдомиолизу, угнетению дыхания, задержке мочи, спутанности сознания, делирию и / или возбуждению, коме и смерти. Пациенты с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе могут подвергаться повышенному риску последствий передозировки (см. раздел 4.4 «Ортостатическая гипотензия»).

Лечение при передозировке

Специфический антидот препарата кветиапина отсутствует. При тяжелой интоксикации следует всегда учитывать возможность одновременного приема пациентом нескольких препаратов.

При развитии тяжелых симптомов передозировки или при подозрении на передозировку несколькими лекарственными средствами необходима интенсивная терапия, в том числе, обеспечение проходимости дыхательных путей пациента, достаточная оксигенация и вентиляция, мониторинг и поддержка функций сердечно-сосудистой системы.

На основании данных литературы, пациентам с делирием, возбуждением или антихолинергическим синдромом можно назначать физостигмин (1-2 мг при постоянном мониторинге ЭКГ). Такая терапия не рекомендуется в качестве стандартного метода лечения, так как возможен нежелательный эффект физостигмина на сердечную проводимость. Физостигмин можно использовать при отсутствии изменений на ЭКГ. Не следует применять физостигмин при аритмиях, блокаде любой степени и расширении зубца QRS.

Возможности предотвращения всасывания при передозировке не изучались, все же при тяжелых интоксикациях можно провести промывание желудка в течение одного часа после приема лекарственного средства и назначить активированный уголь.

В случаях передозировки кветиапина рефрактерную гипотензию следует лечить соответствующими мерами, такими как внутривенные инфузии и / или симпатомиметическими

15.03.2022

средствами. Применение эпинефрина и дофамина следует избегать, так как на фоне альфа-блокады, вызванной кветиапином, бета-стимуляция утяжеляет гипотензию.

Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг следует продолжать до выздоровления пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психолептики; диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины, код АТХ: N05АН04.

Механизм действия:

Кветиапин является атипичным антипсихотическим препаратом. Кветиапин и его активный метаболит норкветиапин, взаимодействует с широким спектром рецепторов к нейротрансмиттерам. Кветиапин и норкветиапин обладает сродством к серотониновым (5HT₂) и дофаминовым D₁ и D₂ рецепторам мозга. Считается, что такой комбинированный антагонизм на уровне рецепторов с более высокой селективностью к рецепторам 5HT₂, чем к D₂ рецепторам вносит свой вклад в клинические антипсихотические свойства препарата, с более низкой предрасположенностью к развитию побочных экстрапирамидных эффектов, чем у типичных антипсихотических средств. Кветиапин и норкветиапин не имеют заметного сродства к бензодиазепиновым рецепторам, но имеют высокое сродство к гистаминергическим и адренергическим альфа-1-рецепторам и умеренное сродство к адренергическим альфа-2-рецепторам. Кветиапин также имеет низкое сродство или не имеет сродства к мускариновым рецепторам, в то время как норкветиапин имеет умеренное или высокое сродство к нескольким мускариновым рецепторам, что может объяснять антихолинергические (мускариновые) эффекты. Ингибированием NET и частичным действием агониста на 5HT_{1A} норкветиапин может способствовать терапевтической эффективности 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.

В доклинических исследованиях, предпринятых для выявления возможных экстрапирамидных симптомов, выявили атипичный профиль кветиапина, по сравнению с типичными антипсихотическими препаратами. Даже при длительном применении отсутствовало повышение чувствительности дофаминовых 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 по сравнению с нигростриатными нейронами.

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

Клиническая эффективность

15.03.2022

Шизофрения

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

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

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

Биполярные расстройства

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Клиническая безопасность

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

В краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях с фиксированными дозами (от 50 мг/сутки до 800 мг/сутки) продолжительностью от 3 до 8 недель среднее увеличение массы тела у пациентов, получавших кветиапин, составляло от 0,8 кг (для дозы 50 мг/сут.) до 1,4 кг (для дозы 600 мг/сут.) (при дозе 800 мг/сутки увеличение массы тела было менее выраженным), по

15.03.2022

сравнению с 0,2 кг в группе плацебо. Увеличение массы тела $\geq 7\%$ у пациентов, получавших кветиапин, составляло от 5,3% (для дозы 50 мг/сут.) до 15,5% (для дозы 400 мг/сут.) (в дозах 600 мг/сутки и 800 мг/сутки увеличение массы тела было менее выраженным) по сравнению с 3,7 % пациентов в группе плацебо.

В 6-недельном рандомизированном исследовании комбинаций кветиапина с пролонгированным высвобождением и лития, кветиапина с пролонгированным высвобождением и плацебо у взрослых пациентов с острой манией было показано, что при комбинировании кветиапина с пролонгированным высвобождением и лития наблюдалось больше нежелательных реакций, чем при его применении с плацебо (63% и 48% в комбинации кветиапина с пролонгированным высвобождением и плацебо). Оценка безопасности лечения выявила более высокую частоту развития экстрапирамидных симптомов (16,8% при комбинации кветиапина с литием и 6,6% при его применении с плацебо). Тремор, как наиболее частое проявление экстрапирамидных симптомов, встречался у 15,6% пациентов, получавших комбинированную терапию и у 4,9% пациентов, получавших кветиапин и плацебо. Сонливость чаще наблюдалась в группе, получавшей комбинацию кветиапина с пролонгированным высвобождением и лития (12,7%) по сравнению с пролонгированным высвобождением кветиапина в группе, получавшей плацебо (5,5%). Кроме того, к концу лечения более высокий процент пациентов, которых лечили в группе с добавлением лития (8,0%), имел увеличение массы тела ($\geq 7\%$) по сравнению с пациентами в группе, получавшей плацебо (4,7%).

Долгосрочные исследования по профилактике рецидивов имели открытый период (от 4 до 36 недель), в течение которого пациенты получали кветиапин, после чего следовал рандомизационный период отмены, в течение которого пациенты были рандомизированы на кветиапин или плацебо. Для пациентов, рандомизированных в группу кветиапина, среднее увеличение веса в течение открытого периода исследования составило 2,56 кг, а к 48-й неделе рандомизационного периода среднее увеличение веса составило 3,22 кг по сравнению с исходным значением открытого периода. Для пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, средний прирост веса в течение открытого периода составил 2,39 кг, а к 48 неделе периода рандомизации средний прирост массы тела составил 0,89 кг по сравнению с исходной точкой открытого периода.

В плацебо-контролируемых исследованиях пожилых пациентов с психозами, связанными с деменцией, частота цереброваскулярных нежелательных реакций на 100 пациенто/лет в группе пациентов, получавших кветиапин, не превышала таковую, наблюдавшуюся в группе плацебо.

Во всех краткосрочных клинических исследованиях монотерапии у пациентов с количеством нейтрофилов в исходном состоянии $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ частота по крайней мере одного случая снижения количества нейтрофилов до $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ составляла 1,9% у пациентов, получавших кветиапин, по сравнению с 1,5% в группе плацебо. Частота снижения количества нейтрофилов до интервала $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/\text{л}$ была такой же (0,2%) у пациентов, получавших кветиапин, как и у пациентов, получавших плацебо. Во всех клинических исследованиях (плацебо-контролируемых, открытых и исследований с действующим препаратом сравнения) у пациентов с количеством нейтрофилов в исходном состоянии $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ частота по крайней мере одного случая снижения количества нейтрофилов до $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ 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

15.03.2022

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 была связана с обратным эффектом 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 шизофренией или шизоаффективными расстройствами, процент пациентов с помутнением хрусталика в группе, получавшей кветиапин (4%), не превышал частоту, наблюдаемую у пациентов, получавших рисперидон (10%)

Дети и подростки

Клиническая эффективность

Эффективность и безопасность кветиапина исследовались в 3-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании лечения мании (n=284 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 LS по сравнению с исходным уровнем общего балла шкалы YMRS (активное вещество минус плацебо) составляло - 5,21 для кветиапина 400 мг/сутки и - 6,56 для кветиапина 600 мг/сутки. Частота ответа (улучшение YMRS $\geq$ 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 LS по сравнению с исходным состоянием по общему количеству баллов шкалы PANSS (активное вещество минус плацебо) составило - 8,16 для кветиапина 400 мг/сутки и 9,29 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, описанных выше, при участии детей и подростков частота ЭПС в группе, получавшей активное лечение и в группе плацебо, составляла 12,9% и 5,3% в исследовании шизофрении, 3,6% и 1,1 % в исследовании мании

15.03.2022

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

Безопасность при длительном применении

Дополнительные данные по безопасности применения кветиапина были получены в результате острой фазы 26-недельного открытого расширенного клинического испытания в (n=380 пациентов) с переменными дозами кветиапина от 400 мг/сутки до 800 мг/сутки. У детей и подростков наблюдалось повышение артериального давления, а повышенный аппетит, экстрапирамидные симптомы и повышение уровня пролактина в сыворотке чаще отмечались у детей и подростков, чем у взрослых (см. раздел 4.4 и 4.8). Что касается увеличения массы тела - увеличение на 0,5 от стандартного отклонения индекса массы тела (ВРП), по сравнению с исходным состоянием, рассматривалось как клинически значимое изменение. У 18,3% пациентов, получавших кветиапин в течение 26 недель, изменения массы тела соответствовали данному критерию.

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание:

После приема внутрь кветиапин хорошо и быстро всасывается и интенсивно метаболизируется. Биодоступность кветиапина существенно не зависит от приема пищи. Постоянные пиковые молярные концентрации активного метаболита норкветиапина составляют 35% от концентрации кветиапина.

Фармакокинетика кветиапина и норкветиапина линейна в пределах утвержденного диапазона дозирования.

Распределение:

Кветиапин приблизительно на 83% связан с белками плазмы.

Биотрансформация

Кветиапин в значительной степени метаболизируется в печени. После введения радиоизотопного кветиапина было показано, что в моче и кале определяется менее 5% неизмененного кветиапина.

Исследования *in vitro* показали, что CYP3A4 является основным ферментом, ответственным за метаболизм кветиапина, опосредованный цитохромом P450. Норкветиапин в основном образуется и удаляется через CYP3A4.

Приблизительно 73% радиоактивности выводится с мочой и 21% с калом.

Установлено, что кветиапин и некоторые его метаболиты, в том числе и норкветиапин, являются у человека слабыми ингибиторами изоферментов цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, но только в концентрациях, не менее чем в 5 - 50 раз превосходящих концентрации, наблюдаемые после приема обычных эффективных доз у человека (300- 800 мг в сутки). На основании этих исследований *in vitro* представляется маловероятным, что сочетанное применение кветиапина с другими лекарственными средствами приведет к клинически значимому лекарственному подавлению метаболизма другого препарата, опосредованного цитохромом P450. Из исследований на животных выяснилось, что кветиапин способен индуцировать ферменты цитохрома P450. Однако в клиническом исследовании по специфическому взаимодействию, проведенном на

15.03.2022

пациентах с психотическими состояниями, получавших кветиапин, не было установлено повышения активности цитохрома P450.

Выведение:

Период полувыведения кветиапина и норкветиапина составляют примерно 7 и 12 часов соответственно.

В моче у человека средняя молярная доза фракции свободного кветиапина и активного метаболита плазмы норкветиапина составляет < 5%.

Особые группы пациентов

Пол

Кинетика кветиапина не отличается у мужчин и женщин.

Пожилые

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

Пациенты с почечной недостаточностью

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м²) средний клиренс кветиапина из плазмы крови снижен примерно на 25%, но индивидуальные значения клиренса находятся в пределах характерных для здоровых лиц.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью (алкогольным циррозом) клиренс кветиапина уменьшается примерно на 25%. Так как кветиапин подвергается интенсивному метаболизму в печени, у больных с нарушениями функции печени ожидается повышение уровня кветиапина в плазме. У таких пациентов может возникнуть необходимость коррекции дозы (см. раздел 4.2).

Дети и подростки

Фармакокинетические данные получены в результате наблюдения за 9 детьми в возрасте от 10 до 12 лет и 12 подростками, которые получали кветиапин в дозе 400 мг 2 раза в сутки. В равновесном состоянии нормализованные по дозе уровни в плазме исходного соединения кветиапин у детей и подростков (10 - 17 лет) в целом были похожи на таковые, определяемые у взрослых. С_{max} у детей находилась в верхней части интервала концентраций, наблюдаемых у взрослых. По сравнению со взрослыми AUC и С_{max} для активного метаболита норкветиапина были выше, примерно 62% и 49% у детей (10–12 лет), соответственно, и 28% и 14% у подростков (13–17 лет), соответственно.

5.3. Доклинические исследования безопасности

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

У крыс наблюдалось отложение пигмента в щитовидной железе, У яванских макак 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 сустава запястья / предплечья. Эти изменения возникали в случае наличия явных материнских эффектов, таких как снижение массы тела. Эти эффекты возникали при введении

15.03.2022

матери доз подобных или немного превышающих таковые у людей при максимальной терапевтической дозе. Актуальность этого открытия для человека неизвестна.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактоза моногидрат, кальция гидрофосфат дигидрат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, натрия крахмал гликолят (тип А), магния стеарат; *Оболочка*: гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол 4000, таблетки 25 мг дополнительно содержат оксид железа желтый (Е172), оксид железа красный (Е172).

6.2 Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Не требует особых условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из ПВХ /Al фольги. 3 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

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

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.