

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### Кветиапин

**Регистрационный номер:** ЛП-002189/08

**Торговое наименование:** Кветиапин

**Международное непатентованное наименование (МНН):** кветиапин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

#### Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

##### Дозировка 25 мг

*активное вещество:* кветиапина фумарат (кветиапина гемифумарат) в пересчете на кветиапин – 25,000 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая – 8,718 мг, лактозы моногидрат – 4,500 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят, тип А) – 3,500 мг, повидон К-30 – 2,000 мг, тальк – 1,250 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,750 мг, магния стеарат – 0,500 мг;

*пленочная оболочка:* [гипромеллоза – 0,900 мг, тальк – 0,300 мг, титана диоксид – 0,165 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 0,135 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60 %), тальк (20 %), титана диоксид (11 %), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9 %)] – 1,500 мг.

##### Дозировка 100 мг

*активное вещество:* кветиапина фумарат (кветиапина гемифумарат) в пересчете на кветиапин – 100,000 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая – 34,870 мг, лактозы моногидрат – 18,000 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят, тип А) – 14,000 мг, повидон К-30 – 8,000 мг, тальк – 5,000 мг, кремния диоксид коллоидный – 3,000 мг, магния стеарат – 2,000 мг;

*пленочная оболочка:* [гипромеллоза – 3,600 мг, тальк – 1,200 мг, титана диоксид – 0,660 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 0,540 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60 %), тальк (20 %), титана диоксид (11 %), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9 %)] – 6,000 мг.

##### Дозировка 200 мг

*активное вещество:* кветиапина фумарат (кветиапина гемифумарат) в пересчете на кветиапин – 200,000 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая – 69,740 мг, лактозы моногидрат – 36,000 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят, тип А) – 28,000 мг, повидон К-30 – 16,000 мг, тальк – 10,000 мг, кремния диоксид коллоидный – 6,000 мг, магния стеарат – 4,000 мг;

*пленочная оболочка:* [гипромеллоза – 7,200 мг, тальк – 2,400 мг, титана диоксид – 1,320 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 1,080 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60 %), тальк (20 %), титана диоксид

(11 %), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9 %)] – 12,000 мг.

#### Дозировка 300 мг

*активное вещество:* кветиапина фумарат (кветиапина гемифумарат) в пересчете на кветиапин – 300,000 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая – 104,610 мг, лактозы моногидрат – 54,000 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят, тип А) – 42,000 мг, повидон К-30 – 24,000 мг, тальк – 15,000 мг, кремния диоксид коллоидный – 9,000 мг, магния стеарат – 6,000 мг;

*пленочная оболочка:* [гипромеллоза – 10,800 мг, тальк – 3,600 мг, титана диоксид – 1,980 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 1,620 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60 %), тальк (20 %), титана диоксид (11 %), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9 %)] – 18,000 мг.

#### **Описание**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Антипсихотическое средство (нейролептик)

#### **Код АТХ**

N05AH04

#### **Фармакологические свойства**

##### ***Фармакодинамика***

##### *Механизм действия*

Кветиапин является атипичным антипсихотическим препаратом. Кветиапин и его активный метаболит N-дезалкилкветиапин (норкветиапин) взаимодействуют с широким спектром нейротрансмиссивных рецепторов головного мозга. Кветиапин и N-дезалкилкветиапин проявляют высокое сродство к 5HT<sub>2</sub>-серотониновым, D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-дофаминовым рецепторам головного мозга. Антагонизм к указанным рецепторам в сочетании с более высокой селективностью к 5HT<sub>2</sub>-серотониновым рецепторам, чем к D<sub>2</sub>-дофаминовым рецепторам, обуславливает клинические антипсихотические свойства кветиапина и низкую частоту развития экстрапирамидных побочных эффектов. Кветиапин не обладает сродством к переносчику норадреналина и обладает низким сродством к 5HT<sub>1A</sub>-серотониновым рецепторам, в то время как N-дезалкилкветиапин проявляет высокое сродство к обоим. Ингибирование переносчика норадреналина и частичный агонизм в отношении 5HT<sub>1A</sub>-серотониновых рецепторов, проявляемые N-дезалкилкветиапином, могут обуславливать антидепрессивное действие препарата. Кветиапин и N-дезалкилкветиапин обладают высоким сродством к гистаминовым и α<sub>1</sub>-адренорецепторам и умеренным сродством по отношению к α<sub>2</sub>-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.

В стандартных тестах кветиапин проявляет антипсихотическую активность.

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

Результаты изучения экстрапирамидных симптомов (ЭПС) у животных выявили, что кветиапин вызывает слабую катаlepsию в дозах, эффективно блокирующих D<sub>2</sub>-дофаминовые рецепторы. Кветиапин вызывает селективное уменьшение активности мезолимбических A10 дофаминергических нейронов в сравнении с A9 нигростриатными

нейронами, вовлеченными в моторную функцию.

#### *Эффективность*

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 по применению кветиапина в комбинации с вальпроатом семинастрия 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 2 раза в сутки, несмотря на то, что период полувыведения кветиапина составляет около 7 часов. Воздействие кветиапина на 5HT<sub>2</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторы продолжается до 12 часов после приема препарата.

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

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

В клиническом исследовании у пациентов с депрессивными эпизодами в структуре биполярного расстройства I или II типа применение кветиапина в дозе 300 мг/сут с более высокой, чем в группе плацебо, эффективностью уменьшало общий балл по шкале депрессии Монтомери-Асберга (MADRS). В четырех дополнительных клинических исследованиях кветиапина продолжительностью 8 недель у пациентов с умеренными и тяжелыми депрессивными эпизодами в структуре биполярного расстройства I или II типа кветиапин в дозах 300 мг и 600 мг демонстрировал более высокую, чем плацебо, эффективность по соответствующим показателям: среднее улучшение баллов шкалы MADRS и улучшение состояния по общим баллам MADRS (не менее 50 %) по сравнению с начальным значением. Эффективность кветиапина при приеме в дозе 300 мг и 600 мг в сутки сопоставима.

Данные о длительном применении кветиапина для профилактики последующих маниакальных и депрессивных эпизодов отсутствуют.

#### *Клиническая безопасность*

Кветиапин не вызывает длительного повышения концентрации пролактина в плазме крови. В многочисленных исследованиях с фиксированной дозой не выявлено различий в уровне пролактина при использовании кветиапина или плацебо.

В плацебо-контролируемых исследованиях у пожилых пациентов с деменцией при применении кветиапина частота возникновения цереброваскулярных осложнений не превышала таковых в группе плацебо.

#### **Фармакокинетика**

##### *Всасывание*

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.

Равновесная молярная концентрация активного метаболита N-дезалкилквиетиапина составляет 35 % от таковой квиетиапина.

#### *Метаболизм*

Установлено, что CYP3A4 является ключевым изоферментом метаболизма квиетиапина, опосредованного цитохромом P450. N-дезалкилквиетиапин образуется с участием изофермента CYP3A4.

Квиетиапин и некоторые его метаболиты (включая N-дезалкилквиетиапин) обладают слабой ингибирующей активностью по отношению к изоферментам цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, но только при концентрации, в 5-50 раз превышающей концентрации, наблюдаемые при обычно используемой эффективной дозировке 300-800 мг/сут.

Основываясь на результатах *in vitro*, не следует ожидать, что одновременное назначение квиетиапина с другими препаратами приведет к клинически выраженному ингибированию метаболизма других лекарственных средств, опосредованного цитохромом P450.

Поскольку квиетиапин интенсивно метаболизируется в печени, у пациентов с печеночной недостаточностью возможно повышение плазменной концентрации квиетиапина, что требует корректировки дозы.

#### *Выведение*

Период полувыведения квиетиапина и N-дезалкилквиетиапина составляет около 7 и 12 часов соответственно.

Средний клиренс квиетиапина у пожилых пациентов на 30-50 % меньше, чем у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет.

В среднем менее 5 % молярной дозы фракции свободного квиетиапина и N-дезалкилквиетиапина плазмы выводятся почками. Приблизительно 73 % квиетиапина выводится почками и 21 % – через кишечник. Менее 5 % квиетиапина не подвергается метаболизму и выводится в неизменном виде почками или через кишечник.

Средний плазменный клиренс квиетиапина снижается приблизительно на 25 % у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). У пациентов с печеночной недостаточностью (компенсированный алкогольный цирроз) средний плазменный клиренс квиетиапина снижен приблизительно на 25 %.

Фармакокинетика квиетиапина и N-дезалкилквиетиапина линейная, различий фармакокинетических показателей у мужчин и женщин не наблюдается.

### **Показания к применению**

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.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, в том числе лактазная недостаточность, глюкозо-галактозная мальабсорбция и непереносимость галактозы;
- совместное применение с ингибиторами цитохрома P450, такими как противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин и нефазодон, а также ингибиторы ВИЧ-протеазы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- возраст до 18 лет;
- психозы у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), страдающих деменцией;
- беременность, период грудного вскармливания.

## **С осторожностью**

- у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями или другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии;
- одновременное назначение с препаратами, увеличивающими интервал QT (в том числе с нейролептиками), особенно у пожилых пациентов, у пациентов с врожденным синдромом удлинения интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипомagneмией;
- комбинация с препаратами, обладающими угнетающим действием на центральную нервную систему (ЦНС), или алкоголем;
- пожилой возраст;
- печеночная недостаточность;
- судорожные припадки в анамнезе;
- риск развития инсульта;
- риск развития аспирационной пневмонии.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### *Беременность*

Безопасность и эффективность кветиапина у беременных женщин не установлены. Поэтому применение препарата Кветиапин во время беременности противопоказано.

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

*В экспериментальных исследованиях* на животных не было выявлено мутагенного и кластогенного действия кветиапина. Для кветиапина в дозах менее 1/4 от максимальной рекомендованной дозы для человека (800 мг) эмбрио- и фетотоксическое действие не установлены. Имеются данные об эмбриотоксичности кветиапина, которая проявлялась при применении у крыс и кроликов в дозах, эквивалентных одной-двум максимальным рекомендованным дозам кветиапина для человека, в виде задержки скелетной оссификации детенышей крыс и кроликов и в виде повышения частоты возникновения незначительных аномалий мягких тканей конечностей детенышей кроликов. Также в дозах, эквивалентных двум максимальным рекомендованным дозам для человека, отмечено токсическое влияние кветиапина на организм беременных животных (самок крыс и кроликов), которое проявлялось в виде снижения массы тела самок и/или повышения смертности среди них. При введении кветиапина беременным самкам крыс в дозах, эквивалентных трем максимальным рекомендованным дозам для человека, отмечено повышение смертности потомства в пре- и постнатальный периоды.

### *Период грудного вскармливания*

Опубликованы сообщения об экскреции кветиапина с грудным молоком, однако степень экскреции не установлена. При необходимости применения препарата грудное вскармливание следует прекратить.

### *Фертильность*

Выявлено отрицательное влияние кветиапина на фертильность у крыс (снижение мужской фертильности, псевдобеременность, увеличение периода между двумя течками, увеличение прекоитального интервала и уменьшение частоты наступления беременности). Однако нельзя прямо переносить полученные данные на человека, т.к. существуют специфические отличия в гормональном контроле репродукции.

## **Способ применения и дозы**

Существуют различные схемы лечения кветиапином для каждого показания. Врачу

необходимо предоставить пациенту четкие инструкции по дозированию препарата и убедиться, что пациенты получают достаточную информацию о приеме соответствующей их состоянию дозировке кветиапина.

Кветиапин может применяться независимо от приема пищи.

#### *Взрослые*

##### *Лечение шизофрении*

Кветиапин назначается 2 раза в сутки. Суточная доза для первых четырех суток терапии составляет: первые сутки – 50 мг, вторые сутки – 100 мг, третьи сутки – 200 мг, четвертые сутки – 300 мг. Начиная с четвертых суток доза должна подбираться до эффективной, обычно в пределах от 300 до 450 мг/сут. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости пациентом, доза может варьировать в пределах от 150 до 750 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 750 мг.

##### *Лечение маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства*

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

Кветиапин назначается 2 раза в сутки. Суточная доза для первых четырех суток терапии составляет: первые сутки – 100 мг, вторые сутки – 200 мг, третьи сутки – 300 мг, четвертые сутки – 400 мг. В дальнейшем, к шестому 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, доза может варьировать в пределах от 200 до 800 мг/сут. Обычно эффективная доза составляет от 400 до 800 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 800 мг.

##### *Лечение депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства*

Кветиапин назначается один раз в сутки на ночь. Суточная доза для первых четырех суток терапии составляет: первые сутки – 50 мг, вторые сутки – 100 мг, третьи сутки – 200 мг, четвертые сутки – 300 мг. Рекомендованная доза составляет 300 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата Кветиапин составляет 600 мг.

Антидепрессивный эффект кветиапина был подтвержден при использовании его в дозе 300 и 600 мг/сут. При краткосрочной терапии эффективность кветиапина в дозах 300 и 600 мг/сут была сопоставимой (см. раздел «Фармакодинамика»).

#### *Пожилые пациенты*

У пожилых пациентов начальная доза кветиапина составляет 25 мг/сут. Дозу следует увеличивать ежедневно на 25-50 мг до достижения эффективной дозы, которая, вероятно, будет меньше, чем у молодых пациентов.

У пациентов пожилого возраста кветиапин (также как и другие нейролептики) следует применять с осторожностью, особенно в начале терапии. Подбор эффективной дозы препарата Кветиапин у таких пациентов может быть медленнее, а суточная терапевтическая доза ниже, чем у молодых пациентов. Средний плазменный клиренс кветиапина у пожилых пациентов на 30-50 % ниже по сравнению с молодыми пациентами. Кроме того, у пациентов данной группы чаще встречаются заболевания печени, почек, нервной и сердечно-сосудистой систем, а также более часто назначается сопутствующее лечение.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Корректировка дозы не требуется.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Кветиапин интенсивно метаболизируется в печени. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении его у пациентов с печеночной недостаточностью, особенно в начале терапии. Рекомендуется начинать терапию кветиапином с дозы 25 мг/сут и увеличивать дозу ежедневно на 25-50 мг до достижения эффективной дозы.

## **Побочное действие**

Наиболее частые побочные эффекты кветиапина ( $\geq 10\%$ ) – сонливость, головокружение, головная боль, сухость во рту, синдром «отмены», повышение концентрации триглицеридов, повышение концентрации общего холестерина (главным образом, холестерина липопротеидов низкой плотности – ЛПНП), снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), увеличение массы тела, снижение концентрации гемоглобина и экстрапирамидные симптомы.

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто  $\geq 1/10$ ;

часто от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ;

нечасто от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ;

редко от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ;

очень редко  $< 1/10000$ , включая отдельные сообщения;

частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

*Со стороны центральной нервной системы:*

очень часто – головокружение<sup>1,4,17</sup>, сонливость<sup>1,2,17</sup>, головная боль<sup>10</sup>, экстрапирамидные симптомы<sup>1,13</sup>;

часто – дизартрия, необычные и кошмарные сновидения, суицидальные мысли и поведение<sup>1</sup>, повышение аппетита, афазия, апатия, атаксия;

нечасто – судороги, синдром беспокойных ног, поздняя дискинезия<sup>1</sup>, обморок<sup>1,4,17,26</sup>, синкопальные состояния, особенно в начале титрования дозы;

редко – сомнамбулизм и схожие явления.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

очень часто – сухость во рту;

часто – запор<sup>1</sup>, диспепсия, рвота<sup>10,21</sup>;

нечасто – дисфагия<sup>1,8</sup>;

редко – непроходимость кишечника/илеус<sup>1</sup>, панкреатит<sup>1</sup>;

*Со стороны системы кроветворения:*

часто – лейкопения<sup>1,25</sup>, снижение количества нейтрофилов<sup>1,22</sup>, повышение количества эозинофилов<sup>24</sup>;

нечасто – тромбоцитопения<sup>14</sup>, снижение количества тромбоцитов<sup>14</sup>, анемия;

редко – агранулоцитоз<sup>1,27</sup>;

частота неизвестна – нейтропения<sup>1</sup>.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:*

очень часто – повышение артериального давления;

часто – тахикардия<sup>1,4</sup>, ортостатическая гипотензия<sup>1,4,17</sup>, ощущение сердцебиения<sup>19</sup>;

нечасто – брадикардия<sup>26</sup>, удлинение интервала QT<sup>1,13,30</sup>;

редко – венозная тромбоэмболия<sup>1</sup>.

*Со стороны дыхательной системы:*

часто – одышка<sup>19</sup>;

нечасто – ринит.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:*

нечасто – задержка мочи.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:*

редко – желтуха<sup>6</sup>, гепатит<sup>6</sup>.

*Со стороны иммунной системы:*

нечасто – реакции гиперчувствительности;

очень редко – анафилактические реакции<sup>6</sup>.

*Со стороны репродуктивной системы:*

нечасто – сексуальная дисфункция;

редко – приапизм, галакторея, расстройства менструального цикла, набухание молочных желез.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:*

очень редко – ангионевротический отек<sup>6</sup>, синдром Стивенса-Джонсона<sup>6</sup>.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

очень редко – рабдомиолиз;

частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема.

*Со стороны органа зрения:*

часто – нечеткость зрения.

*Метаболические нарушения:*

нечасто – сахарный диабет<sup>1,5,6</sup>.

*Изменения лабораторных и инструментальных показателей:*

очень часто – повышение концентрации триглицеридов<sup>1,11</sup>, повышение концентрации общего холестерина (главным образом, холестерина липопротеидов низкой плотности – ЛПНП)<sup>1,12</sup>, снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)<sup>1,18</sup>, увеличение массы тела<sup>9</sup>, снижение концентрации гемоглобина<sup>23</sup>;

часто – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)<sup>3</sup>, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ)<sup>3</sup>, гипергликемия<sup>1,7</sup>, повышение концентрации пролактина в плазме крови<sup>16</sup>, снижение концентрации общего и свободного Т<sub>4</sub><sup>20</sup>, снижение концентрации общего Т<sub>3</sub><sup>20</sup>, повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ)<sup>20</sup>;

нечасто – повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)<sup>3</sup>, снижение концентрации свободного Т<sub>3</sub><sup>20</sup>, гипонатриемия<sup>29</sup>;

редко – повышение активности креатинфосфокиназы<sup>15</sup>;

очень редко – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

*Общие расстройства:*

очень часто – синдром «отмены»<sup>1,10</sup>;

часто – незначительно выраженная астения, раздражительность, периферические отеки, лихорадка;

редко – злокачественный нейролептический синдром<sup>1</sup>, гипотермия;

частота неизвестна – синдром «отмены» у новорожденных<sup>28</sup>.

1. См. раздел «Особые указания»
2. Сонливость обычно возникает в течение первых двух недель после начала терапии и, как правило, разрешается на фоне продолжающегося приема кветиапина.
3. Возможно бессимптомное повышение ( $\geq 3$  раза от верхней границы нормы при измерении в любое время) активности АСТ, АЛТ и ГГТ в плазме крови, как правило, обратимое на фоне продолжающегося приема кветиапина.
4. Как и другие антипсихотические препараты с  $\alpha_1$ -адреноблокирующим действием, кветиапин часто вызывает ортостатическую гипотензию, которая сопровождается головокружением, тахикардией, в некоторых случаях – обмороком, особенно в начале терапии (см. раздел «Особые указания»).
5. Отмечены очень редкие случаи декомпенсации сахарного диабета.
6. Оценка частоты данного побочного эффекта производилась на основании результатов постмаркетингового исследования.
7. Повышение концентрации глюкозы крови натощак  $\geq 126$  мг/дл ( $\geq 7,0$  ммоль/л) или глюкозы крови после приема пищи  $\geq 200$  мг/дл ( $\geq 11,1$  ммоль/л) хотя бы при однократном определении.
8. Более высокая частота дисфагии на фоне приема кветиапина по сравнению с плацебо была отмечена только у пациентов с депрессией в структуре биполярного

- расстройства.
9. Повышение исходной массы тела не менее чем на 7 %. В основном, возникает в начале терапии у взрослых.
  10. При изучении синдрома «отмены» в краткосрочных плацебо-контролируемых 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.
  11. Повышение концентрации триглицеридов  $\geq 200$  мг/дл ( $\geq 2,258$  ммоль/л) у пациентов  $\geq 18$  лет или 150 мг/дл ( $\geq 1,694$  ммоль/л) у пациентов  $< 18$  лет, хотя бы при однократном определении.
  12. Повышение концентрации общего холестерина  $\geq 240$  мг/дл ( $\geq 6,2064$  ммоль/л) у пациентов  $\geq 18$  лет или  $\geq 200$  мг/дл ( $\geq 5,172$  ммоль/л) у пациентов  $< 18$  лет хотя бы при однократном определении.
  13. См. далее по тексту Инструкции.
  14. Снижение количества тромбоцитов  $\leq 100 \times 10^9$ /л хотя бы при однократном определении.
  15. Без связи со злокачественным нейролептическим синдромом. По данным клинических исследований.
  16. Повышение концентрации пролактина у пациентов  $\geq 18$  лет:  $> 20$  мкг/л ( $\geq 869,56$  пмоль/л) у мужчин;  $> 30$  мкг/л ( $\geq 1304,34$  пмоль/л) у женщин.
  17. Может приводить к падению.
  18. Снижение концентрации холестерина ЛПВП  $< 40$  мг/дл ( $< 1,03$  ммоль/л) у мужчин и  $< 50$  мг/дл ( $< 1,29$  ммоль/л) у женщин.
  19. Данные явления часто отмечали на фоне тахикардии, головокружения, ортостатической гипотензии и/или сопутствующей патологии сердечно-сосудистой или дыхательной системы.
  20. На основании потенциально клинически значимых отклонений от нормального исходного уровня, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменения концентрации общего  $T_4$ , свободного  $T_4$ , общего  $T_3$ , свободного  $T_3$  до значений  $< 80$  % от нижней границы нормы (пмоль/л) при измерении в любое время. Изменение концентрации ТТГ  $> 5$  мМЕд/л при измерении в любое время.
  21. На основании повышенной частоты возникновения рвоты у пожилых пациентов (возраст  $\geq 65$  лет).
  22. В краткосрочных клинических исследованиях монотерапии кветиапином у пациентов с количеством нейтрофилов до начала терапии  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л случаи нейтропении (количество нейтрофилов  $< 1,5 \times 10^9$ /л) отмечены у 1,9 % пациентов в группе кветиапина против 1,5 % в группе плацебо. Снижение количества нейтрофилов  $\geq 0,5 \times 10^9$ /л, но  $< 1,0 \times 10^9$ /л отмечалось с частотой 0,2 % в группе кветиапина и плацебо. Снижение количества нейтрофилов  $< 0,5 \times 10^9$ /л хотя бы при однократном определении отмечено у 0,21 % пациентов в группе кветиапина против 0 % в группе плацебо.
  23. Снижение концентрации гемоглобина  $\leq 13$  г/дл у мужчин и  $\leq 12$  г/дл у женщин, хотя бы при однократном определении, отмечалось у 11 % пациентов на фоне приема кветиапина во всех клинических исследованиях, включая длительную терапию. В краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях снижение концентрации гемоглобина  $\leq 13$  г/дл у мужчин и  $\leq 12$  г/дл у женщин, хотя бы при однократном определении, отмечалось у 8,3 % пациентов в группе кветиапина по сравнению с 6,2 % в группе плацебо.
  24. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормального уровня, отмеченных во всех клинических исследованиях. Повышение количества эозинофилов  $\geq 1 \times 10^9$ /л при измерении в любое время.

25. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормального уровня, отмеченных во всех клинических исследованиях. Снижение количества лейкоцитов  $\leq 3 \times 10^9/\text{л}$  при измерении в любое время.
26. Может развиваться в момент или после начала терапии и сопровождаться гипотензией и/или обмороком. Частота установлена на основании сообщений о развитии брадикардии и связанных нежелательных явлений во всех клинических исследованиях кветиапина.
27. На основании оценки частоты у пациентов, принимавших участие во всех клинических исследованиях кветиапина, у которых отмечалась тяжелая нейтропения ( $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) в сочетании с инфекциями.
28. См. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания».
29. Изменение концентрации от  $> 132$  ммоль/л до  $< 132$  ммоль/л хотя бы при однократном определении.
30. Частота изменения интервала QTc от  $< 450$  мсек до  $\geq 450$  мсек с увеличением на  $\geq 30$  мсек. В плацебо-контролируемых исследованиях количество пациентов, у которых отмечено клинически значимое увеличение интервала QTc, было сходным в группах кветиапина и плацебо.

Удлинение интервала QT, желудочковая аритмия, внезапная смерть, остановка сердца и двунаправленная желудочковая тахикардия считаются побочными эффектами, присущими нейрOLEптикам.

Частота ЭПС в краткосрочных клинических исследованиях у взрослых пациентов с шизофренией и манией в структуре биполярного расстройства была сопоставима в группе кветиапина и плацебо (пациенты с шизофренией: 7,8 % в группе кветиапина и 8,0 % в группе плацебо; мании в структуре биполярного расстройства: 11,2 % в группе кветиапина и 11,4 % в группе плацебо).

Частота ЭПС в краткосрочных клинических исследованиях у взрослых пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства в группе кветиапина составила 8,9 %, в группе плацебо – 3,8 %. При этом частота отдельных симптомов ЭПС (таких как акатизия, экстрапирамидные расстройства, тремор, дискинезия, дистония, беспокойство, непроизвольные сокращения мышц, психомоторное возбуждение и мышечная ригидность), как правило, была низкой и не превышала 4 % в каждой из терапевтических групп. В долгосрочных клинических исследованиях кветиапина при шизофрении и биполярном расстройстве у взрослых пациентов частота ЭПС была сопоставима в группах кветиапина и плацебо.

На фоне терапии кветиапином может отмечаться дозозависимое снижение концентрации гормонов щитовидной железы. Частота потенциально клинически значимых изменений концентрации гормонов щитовидной железы в краткосрочных клинических исследованиях для общего  $T_4$  составила 3,4 % в группе кветиапина и 0,6 % в группе плацебо; для свободного  $T_4$  – 0,7 % в группе кветиапина против 0,1 % в группе плацебо; для общего  $T_3$  – 0,54 % в группе кветиапина против 0,0 % в группе плацебо; для свободного  $T_3$  – 0,2 % в группе кветиапина против 0,0 % в группе плацебо. Изменение концентрации ТТГ отмечено с частотой 3,2 % в группе кветиапина и 2,7 % в группе плацебо. В краткосрочных клинических исследованиях монотерапии частота потенциально клинически значимых изменений  $T_3$  и ТТГ составила 0,0 % в группе кветиапина и плацебо; для  $T_4$  и ТТГ составила 0,1 % в группе кветиапина против 0,0 % в группе плацебо. Данные изменения, как правило, не связаны с клинически выраженным гипотиреозом. Максимальное снижение общего и свободного  $T_4$  зарегистрировано на шестой неделе терапии кветиапином, без дальнейшего снижения концентрации гормонов при длительном лечении. Практически во всех случаях концентрация общего и свободного  $T_4$  возвращалась к исходному уровню после прекращения терапии кветиапином, независимо от длительности лечения. Концентрация

тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) при измерении у 8 пациентов оставалась неизменной.

## **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 постмаркетинговом исследовании. В то же время описан случай приема кветиапина в дозе, превышающей 30 г, без летального исхода.

Имеются сообщения о крайне редких случаях передозировки кветиапина, приводивших к увеличению QTc интервала, смерти или коме.

У пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе риск развития побочных эффектов при передозировке может увеличиваться (см. раздел «Особые указания»).

Симптомы, отмеченные при передозировке, в основном, были следствием усиления известных фармакологических эффектов препарата, таких как сонливость и седация, тахикардия и снижение артериального давления. Также сообщалось о случаях удлинения интервала QT, судорогах, эпилептическом статусе, рабдомиолизе, угнетении дыхания, задержке мочеиспускания, спутанности сознания, делирии и/или возбуждении при передозировке кветиапином в режиме монотерапии.

### *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 эффектов со стороны центральной нервной системы, в том числе комы и делирия, после внутривенного введения физостигмина (в дозе 1-2 мг) под постоянным контролем ЭКГ.

В случае возникновения рефрактерной гипотензии при передозировке кветиапином лечение следует осуществлять путем внутривенного введения жидкости и/или симпатомиметических препаратов (не следует назначать эпинефрин и дофамин, поскольку стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов может вызвать усиление гипотензии на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов кветиапином).

Промывание желудка (после интубации, если пациент без сознания), назначение 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.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Следует соблюдать осторожность при комбинированном применении кветиапина с другими препаратами, воздействующими на центральную нервную систему, а также с алкоголем.

Изофермент цитохрома P450 (CYP) 3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм кветиапина, осуществляющийся через систему цитохрома P450. У здоровых добровольцев совместное 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 совместное применение кветиапина и ингибиторов изофермента CYP3A4 противопоказано. Также не рекомендовано принимать кветиапин вместе с грейпфрутовым соком.

В фармакокинетическом исследовании с многократным приемом кветиапина до или

одновременно с приемом карбамазепина показано значительное повышение клиренса кветиапина и, соответственно, уменьшение 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. Совместное назначение кветиапина с фенитоином, другим индуктором микросомальной системы 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).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменялась при одновременном применении антидепрессанта имипрамина (ингибитор CYP2D6) или флуоксетина (ингибитор 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. Не отмечено клинически значимых изменений фармакокинетики вальпроевой кислоты и кветиапина при совместном применении вальпроата семинатрия и кветиапина.

В группах пациентов, принимающих одновременно препараты кветиапина и вальпроевой кислоты, в том числе в пролонгированной лекарственной форме, а также комбинацию вальпроата с кветиапином, были зафиксированы случаи более высокого уровня лейкопении и нейтропении по сравнению с группами монотерапии.

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

Следует соблюдать осторожность при комбинированном применении кветиапина и препаратов, удлиняющих интервал QTc, в том числе антиаритмические препараты класса 1A (например, хинидин, прокаинамид), или класса 3 (например, амиодарон, соталол), антибиотики (например, гатифлоксацин, моксифлоксацин), или другие препараты, удлиняющие интервал QTc (например, пентамидин, метадон и др). При применении кветиапина были зафиксированы случаи удлинения интервала QTc у пациентов с сопутствующими заболеваниями, у пациентов, принимающих лекарственные препараты, вызывающие электролитный дисбаланс или увеличение интервала QTc, а также при передозировке кветиапина.

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

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

## **Особые указания**

### *Дети и подростки (в возрасте от 10 до 17 лет)*

Кветиапин не показан для применения у детей и подростков до 18 лет в связи с недостаточностью данных по применению в этой возрастной группе. По результатам клинических исследований некоторые побочные эффекты (повышение аппетита, повышение концентрации пролактина в плазме крови и ЭПС) у детей и подростков наблюдали с большей частотой, чем у взрослых пациентов. Также отмечено повышение артериального давления, не наблюдавшееся у взрослых пациентов. У детей и подростков также наблюдали изменение функции щитовидной железы.

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

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

### *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.

Другие психические расстройства, для терапии которых назначается 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. По данным клинических исследований у пациентов суицид возникал в 3,0 % случаев приема кветиапина против 0 % плацебо у лиц младше 25 лет.

Проведенный FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) метаанализ плацебо-контролируемых исследований антидепрессантов, обобщающий данные примерно 4400 детей и подростков и 7700 взрослых пациентов с психическими расстройствами, выявил повышенный риск суицидального поведения на фоне антидепрессантов по сравнению с плацебо у детей, подростков и взрослых пациентов в возрасте до 25 лет. Данный метаанализ не включал исследования, где использовался кветиапин (см. раздел «Фармакодинамика»).

### *Сонливость*

Во время терапии кветиапином может отмечаться сонливость и связанные с ней симптомы, например, седация (см. раздел «Побочное действие»). При сохранении сонливости в тяжелой степени как минимум в течение двух недель следует прекратить прием кветиапина до снижения выраженности вышеуказанных симптомов. В клинических исследованиях с участием пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства сонливость, как правило, развивалась в течение первых трех дней терапии. Выраженность этого побочного действия, 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 двух недель с

момента возникновения сонливости или до уменьшения выраженности симптомов. В некоторых случаях может потребоваться прекращение терапии кветиапином.

#### *Головокружение*

Лечение кветиапином может вызвать ортостатическую гипотензию и, как следствие, головокружение, которое возникает, как правило, в начальный период подбора дозы. Головокружение может увеличить риск случайных травм (падений), особенно у пожилых пациентов. Поэтому пациентам следует проявлять осторожность в начале приема препарата.

#### *Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями*

Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями и другими состояниями, предрасполагающими к гипотензии. На фоне терапии кветиапином может возникать ортостатическая гипотензия, особенно во время подбора дозы в начале терапии (у пожилых пациентов наблюдается чаще, чем у молодых). При возникновении ортостатической гипотензии может потребоваться снижение дозы или более медленное ее повышение.

#### *Венозная тромбоэмболия*

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

#### *Судорожные припадки*

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 «Побочное действие»).

#### *Экстрапирамидные симптомы*

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

Применение кветиапина связывалось с развитием акатизии, характеризовавшейся субъективно неприятным или раздражающим беспокойством и необходимостью двигаться, часто сопровождавшейся неспособностью спокойно стоять или сидеть. Вероятность этого наиболее велика в первые несколько недель лечения. Повышение дозы у пациентов, у которых развились перечисленные симптомы, может причинить вред.

#### *Поздняя дискинезия*

Существует вероятность увеличения риска развития поздней дискинезии при увеличении продолжительности лечения и общей кумулятивной дозы препарата. Тем не менее, синдром может развиваться и после относительно коротких курсов при низких дозах. Несмотря на то, что распространенность поздней дискинезии выше среди пожилых пациентов, особенно пожилых женщин, невозможно оценить вероятность ее развития у различных пациентов. Лечение антипсихотическими препаратами может подавить (частично подавить) симптомы и тем самым скрыть основной процесс.

В случае развития симптомов поздней дискинезии рекомендуется снизить дозу препарата или постепенно его отменить (см. раздел «Побочное действие»).

#### *Злокачественный нейролептический синдром*

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

### *Тяжелая нейтропения и агранулоцитоз*

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

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

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

Пациентам следует советовать немедленно сообщать о появлении признаков/симптомов, сопутствующих агранулоцитозу или инфекции (таких как лихорадка, слабость, сонливость, боль в горле), в любое время в течение лечения кветиапином. У таких пациентов следует срочно оценить число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов.

### *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*

Также см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

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

Назначение кветиапина пациентам, получающим 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 (например, препараты вальпроевой кислоты).

### *Гипергликемия*

На фоне приема кветиапина возможно развитие гипергликемии: повышение концентрации глюкозы крови натощак  $\geq 126$  мг/дл ( $\geq 7,0$  ммоль/л) или глюкозы крови после приема пищи  $\geq 200$  мг/дл ( $\geq 11,1$  ммоль/л) хотя бы при однократном определении или обострение сахарного диабета, иногда сопровождающегося кетоацидозом или комой, у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе. Рекомендуется регулярный контроль массы тела и симптомов гипергликемии, таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость, у пациентов, принимающих нейролептики, в том числе кветиапин. Рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами с сахарным диабетом, пациентами с факторами риска развития сахарного диабета (см. раздел «Побочное действие»).

### *Содержание липидов*

На фоне приема кветиапина возможно повышение концентрации триглицеридов и холестерина, а также снижение концентрации ЛПВП (см. раздел «Побочное действие»). Поэтому при необходимости следует контролировать изменения липидного профиля.

### *Метаболические нарушения*

Увеличение массы тела, повышение концентрации глюкозы и липидов в крови у некоторых пациентов могут привести к ухудшению метаболического профиля, что требует соответствующего наблюдения. Возможно бессимптомное повышение ( $\geq 3$  раза от верхней границы нормы при измерении в любое время) активности АЛТ, АСТ и ГГТ в плазме крови, как правило, обратимое на фоне продолжающегося приема кветиапина.

### *Масса тела*

В результате проведения 6-недельного плацебо-контролируемого клинического исследования кветиапина отмечено более чем на 7 % увеличения массы тела пациентов при лечении шизофрении в процессе применения кветиапина (23 % группы кветиапина по сравнению с 6 % группы плацебо), при монотерапии мании (21 % группы кветиапина по сравнению с 7 % группы плацебо), а в составе комбинированной терапии 13 % пациентов группы, получавших кветиапин, по сравнению с 4 % плацебо. При лечении депрессии в составе биполярного расстройства отмечено увеличение массы тела 8 % пациентов, получавших кветиапин против 2 % группы, получавших плацебо. В связи с этим должен проводиться базовый и регулярный мониторинг массы тела пациентов.

### *Гормоны щитовидной железы*

Лечение кветиапином может сопровождаться незначительным дозозависимым снижением уровня гормонов щитовидной железы, особенно общего и свободного  $T_4$ . Снижение количества общего и свободного  $T_4$  максимально в течение первых 2-4 недель лечения кветиапином, в период продолжительного лечения дальнейшего снижения показателей не отмечено. Как правило, прекращение лечения кветиапином сопровождается ослаблением воздействия на уровни общего и свободного  $T_4$  вне зависимости от длительности лечения. Уровень тироксинсвязывающего гормона (ТСГ) не меняется. Реципрокного увеличения тиреотропного гормона (ТТГ), как правило, не наблюдается, также нет доказательств влияния кветиапина на развитие клинически значимого гипотериоза.

### *Кардиомиопатия и миокардит*

Кардиомиопатия и миокардит были описаны в клинических исследованиях и в ходе постмаркетингового применения кветиапина, однако причинно-следственная связь с применением кветиапина не установлена. При подозрении на кардиомиопатию или миокардит следует пересмотреть вопрос о необходимости лечения кветиапином.

### *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 «Передозировка»). Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина, как 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 QTс, другими нейролептиками, особенно у лиц пожилого возраста, у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипوماгнемией (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### *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.

### *Пожилые пациенты с деменцией*

Кветиапин 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. Кветиапин должен использоваться с осторожностью у пациентов с риском развития инсульта.

Анализ использования атипичных нейролептиков для лечения психозов, связанных с деменцией у пожилых пациентов, 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 пожилых пациентов с деменцией.

#### *Нарушения со стороны печени*

В случае развития желтухи прием препарата Кветиапин следует прекратить.

#### *Дисфагия*

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

#### *Запор и непроходимость кишечника*

Запор является фактором риска непроходимости кишечника. На фоне применения кветиапина отмечали развитие запора и непроходимости кишечника (см. раздел «Побочное действие»), 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. Пациенты с кишечной непроходимостью/илеусом должны находиться под пристальным наблюдением и в условиях оказания экстренной помощи.

#### *Панкреатит*

Во время клинических исследований, постмаркетингового исследования и постмаркетингового применения были отмечены случаи развития панкреатита, однако причинная связь с приемом препарата не установлена. В постмаркетинговых сообщениях указано, что у многих пациентов присутствовали факторы риска развития панкреатита, такие как повышение концентрации триглицеридов, холелитиаз и употребление алкоголя.

### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами**

Вследствие воздействия на центральную нервную систему 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.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 100 мг, 200 мг и 300 мг.

10, 15, 20 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

30, 60 или 90 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности.

1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток, 3 контурные ячейковые упаковки по 20 таблеток, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток, 3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или одна банка вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.  
Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

Отпускают по рецепту.

**Производитель/организация, принимающая претензии**

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес:

196135, г. Санкт-Петербург, ул. Типанова, 8-100.

Адрес производства:

г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Адрес для направления претензий потребителей:

199106, г. Санкт-Петербург, В. О., 24 линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс:

Представитель  
АО «ВЕРТЕКС»

С. А. Копатько