

Инструкция
по медицинскому применению лекарственного средства
(информация для специалистов)

КЬЮПИНЕКС

Торговое название

Кьюпинекс

Международное непатентованное название

Quetiapine

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит:

активное вещество: кветиапин (в виде кветиапина фумарата) – 25 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, кальция гидрофосфат дигидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмалгликолят, повидон К29/32, магния стеарат;

оболочка:

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

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

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

Описание

Для дозировки 25 мг - таблетки розового цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые плёночной оболочкой, с гравировкой «44» с одной стороны и «I» с другой стороны.

Для дозировки 100 мг - таблетки желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые плёночной оболочкой, с гравировкой «55» с одной стороны и «I» с другой стороны.

Для дозировки 200 мг - таблетки от белого до почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые плёночной оболочкой, с гравировкой «56» с одной стороны и «I» с другой стороны.

Для дозировки 300 мг - таблетки от белого до почти белого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, покрытые плёночной оболочкой, с гравировкой «45» с одной стороны и «I» с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Антипсихотические средства, диазепины, оксазепины и тиазепины и оксепины

Код АТС: N05AH04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

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

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

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

Фармакодинамические эффекты

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

Исследования на животных, предпринятые для выявления возможных экстрапирамидных симптомов, выявили атипичный профиль по сравнению с типичными антипсихотическими лекарственными средствами. 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 A10, по сравнению с нигростриатными нейронами A9 (участвующими в моторной функции).

Кветиапин обладал минимальной способностью вызывать дистонию у обезьян, сенситизированных нейролептиками.

В настоящее время еще неизвестно, какой вклад вносит N-дезалкил-кветиапин в фармакологическую активность кветиапина у человека.

Фармакокинетика

Всасывание

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

Распределение

Кветиапин примерно на 83% связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

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

Примерно 73% радиоактивности выводилось с мочой и 21% - с калом. *In vitro* было обнаружено, что кветиапин и ряд его метаболитов (включая норкветиапин) являются слабыми ингибиторами активности цитохрома человека P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Ингибирование CYP *in vitro* было отмечено лишь при концентрациях, которые в 5–50 раз превышали концентрации у человека при назначении препарата в дозовом диапазоне от 300 до 800 мг/день. Основываясь на результатах *in vitro*, не следует

ожидать, что одновременное применение кветиапина с другими препаратами приведет к клинически выраженному ингибированию цитохромом P450 метаболизма других лекарственных средств. В исследованиях, проведенных на животных, показано, что кветиапин может индуцировать ферменты цитохрома P450. Однако, по данным исследования специфического взаимодействия у пациентов с психозом после введения кветиапина не было отмечено увеличения активности цитохрома P450.

Выведение

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

Особые группы пациентов

Фармакокинетика кветиапина не имеет различий 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 на 1,73 м²) средний клиренс кветиапина снижен примерно на 25%, однако индивидуальные значения варьируются в рамках диапазона, характерного для здоровых лиц.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети и подростки

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

Доклинические исследования безопасности

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

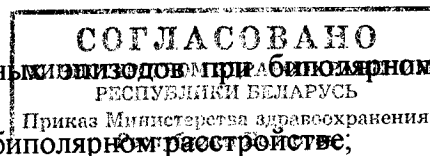
У крыс наблюдалось отложение пигмента в щитовидной железе. У игрунковых обезьян обнаружена фолликулярно-клеточная гипертрофия щитовидной железы, снижение уровня Т₃ плазмы, снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов и лейкоцитов. У собак зарегистрированы случаи помутнения хрусталика и катаракты.

Учитывая все эти данные, пользу от лечения кветиапином следует сопоставлять с риском безопасности для пациента.

Показания для применения

Лечение шизофрении.

Лечение биполярных расстройств:



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

Способы применения и дозировка

Для каждого показания существуют разные схемы дозирования. Поэтому необходимо обеспечивать пациентам поступление четкой и понятной им информации о дозах и режиме приема, соответствующих их состоянию. Кветиапин можно принимать во время еды или независимо от приема пищи.

Дозировка

Взрослые

Лечение шизофрении

Для лечения шизофрении кветиапин назначается два раза в сутки.

Суммарная суточная доза в первые 4 дня терапии составляет 50 мг (1-й день), 100 мг (2-й день), 200 мг (3-й день) и 300 мг (4-й день).

Начиная с 4-го дня дозу титруют до достижения обычной эффективной дозы, составляющей от 300 до 450 мг/сут.

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

Безопасность суточных доз выше 800 мг в клинических исследованиях не оценивалась.

Лечение маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве

Для лечения маниакальных эпизодов, связанных с биполярным расстройством, кветиапин следует назначать два раза в сутки. Суммарная суточная доза в первые 4 дня терапии составляет 100 мг (1-й день), 200 мг (2-й день), 300 мг (3-й день) и 400 мг (4-й день). Дальнейший подбор дозы до 800 мг в сутки к 6-му дню возможен с повышением не более чем по 200 мг в сутки. В зависимости от клинической реакции и переносимости у каждого пациента, дозу можно уточнить в пределах от 200 мг до 800 мг в сутки. Обычная эффективная доза находится в пределах от 400 до 800 мг в сутки.

Лечение больших депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве

Таблетки следует принимать один раз в день, перед сном.

Суточная доза в первые 4 дня терапии составляет 50 мг (1-й день), 100 мг (2-й день), 200 мг (3-й день) и 300 мг (4-й день).

Начиная с 4-го дня рекомендуемая эффективная суточная доза кветиапина составляет 300 мг.

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

Профилактика развития повторных эпизодов заболевания у пациентов, у которых кветиапин был эффективным при лечении маниакальных, депрессивных или смешанных эпизодов

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

Пожилые пациенты

Как и в случае с другими антипсихотиками, кветиапин у пожилых людей следует использовать с осторожностью, особенно в начале лечения. Скорость титрования и ежедневная терапевтическая доза у этой категории пациентов должны быть меньше, чем у более молодых пациентов, в зависимости от клинического ответа и индивидуальной переносимости лекарственного средства. Средний плазменный клиренс кветиапина у пожилых пациентов ниже на 30-50% по сравнению с более молодыми пациентами. Эффективность и безопасность кветиапина у пациентов старше 65 лет с депрессивными эпизодами в рамках биполярного расстройства не оценивались.

Дети и подростки

Кветиапин не показан детям и подросткам младше 18 лет из-за отсутствия данных, подтверждающих возможность применения кветиапина в этой возрастной группе.

Нарушение функции почек

Нет необходимости изменять дозу кветиапина у этих пациентов.

Нарушение функции печени

Кветиапин в значительной степени метаболизируется в печени. При применении внутрь его клиренс из плазмы крови у пациентов с заболеваниями печени на 30% ниже, чем при нормальной функции печени. Поэтому при диагностированном нарушении функции печени кветиапин следует применять с осторожностью, особенно в начале курса лечения. Может возникнуть необходимость изменения дозы лекарственного средства.

Пациентам с известным нарушением функции печени рекомендуется начинать лечение с дозы 25 мг в сутки. Дозу следует повышать ежедневно по 25 - 50 мг до достижения эффективной дозы, в зависимости от клинической реакции пациента и индивидуальной переносимости.

Побочное действие

Самыми частыми побочными эффектами кветиапина являются сонливость, головокружение, сухость во рту, умеренная астения, запор, тахикардия, ортостатическая гипотензия и диспепсия.

Как и в случае применения других антипсихотических средств, во время приема кветиапина отмечены увеличение массы тела, обмороки, злокачественный нейролептический синдром, лейкопения, нейтропения и периферические отеки.

Нежелательные явления, наблюдаемые при использовании кветиапина и классифицированные по частоте и системно-органным классам: очень частые ($>1/10$); частые ($<1/10$ и $>1/100$); нечастые ($<1/100$ и $>1/1000$); редкие ($<1/1000$); очень редкие ($<1/10000$).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: понижение уровня гемоглобина²³.

Часто: лейкопения^{1, 29}, уменьшение количества нейтрофилов, повышение количества эозинофилов²⁸.

Нечасто: тромбоцитопения, анемия, понижение количества тромбоцитов¹⁴.

Редко: агранулоцитоз²⁷.

Очень редко: нейтропения¹.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: гиперчувствительность (в том числе кожные аллергические реакции).

Очень редко: анафилактическая реакция⁶.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Часто: гиперпролактинемия¹⁶, понижение уровня общего T_4 ²⁵, понижение уровня свободного T_4 ²⁵, понижение уровня общего T_3 ²⁵, повышение тиреотропного гормона²⁵.

Нечасто: понижение уровня свободного T_3 ²⁵, недостаточность функции щитовидной железы²².

Очень редко: ненормальная секреция антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто: повышение уровня триглицеридов сыворотки
 го холестерина (в основном ЛПНП)^{12, 31}, повышение уровня обще-
 массы тела^{9, 31}, понижение холестерина ЛПНП¹⁸, увеличение

Часто: повышенный аппетит, повышение уровня глюкозы крови до гипергликемического уровня.

Нечасто: гипонатриемия²⁰, сахарный диабет^{1, 5, 6}.

Редко: метаболический синдром³⁰.

Очень редко: ухудшение течения существующего диабета.

Нарушения психики

Часто: ненормальные сновидения и кошмары, суицидальные идеи и суицидальное поведение²¹.

Редко: сомнамбулизм и другие подобные реакции как, например, разговор во сне и связанные со сном расстройства пищевого поведения.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: экстрапирамидные расстройства^{1, 13}, головокружение^{4, 17}, сонливость^{2, 17}, головная боль.

Часто: дизартрия.

Нечасто: обмороки^{4, 17}, эпилептические припадки¹, синдром беспокойных ног (Restless Leg Syndrome, RLS), поздняя дискинезия^{1, 6}.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения.

Нарушения со стороны сердца

Часто: тахикардия⁴, сердцебиение²⁴.

Нечасто: удлинение интервала QT^{1, 13, 19}, брадикардия³³.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: ортостатическая гипотензия^{4, 17}.

Редко: венозный тромбоз/эмболизм¹.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: одышка²².

Редко: ринит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: сухость во рту.

Часто: запор, диспепсия, рвота²⁶.

Нечасто: дисфагия⁸.

Редко: панкреатит¹, кишечная непроходимость/ илеус.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение трансаминаз в сыворотке (АЛТ и АСТ)³, повышение уровня гамма-ГТ³.

Редко: желтуха⁶, гепатит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: задержка мочи.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко: ангионевротический отек⁶, синдром Стивенса-Джонсона⁶.

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень редко: рабдомиолиз.

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния

Частота неизвестна: симптомы отмены лекарственного средства у новорожденных³².

Нарушения со стороны репродуктивных органов и молочных желез

Нечасто: нарушение половой функции.

Редко: приапизм, галакторея, набухание молочной железы, нарушение менструального цикла.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: симптомы отмены лекарственного средства
Часто: легкая астения, периферические отеки, раздражительность, повышение температуры.

Редко: злокачественный нейролептический синдром¹, гипотермия.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

Редко: повышение уровня креатин-фосфокиназы крови¹⁵.

- (1) См. раздел «Меры предосторожности».
- (2) Возможна сонливость, особенно на протяжении первых двух недель курса лечения, которая обычно проходит при продолжении применения кветиапина.
- (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 «Меры предосторожности»).
- (5) В очень редких случаях во время приема кветиапина отмечено ухудшение течения ранее существовавшего диабета.
- (6) Определение частоты этих побочных реакций основано на постмаркетинговых данных.
- (7) Уровень глюкозы крови натощак ≥ 126 мг/100 мл (≥ 7.0 ммоль/л) или уровень глюкозы не натощак ≥ 200 мг/100 мл (≥ 11.1 ммоль/л) хотя бы один раз.
- (8) Повышение частоты развития дисфагии на фоне кветиапина, по сравнению с плацебо, наблюдался только в клинических исследованиях биполярных расстройств в фазе депрессии.
- (9) Увеличение веса тела $>7\%$, по сравнению с исходным состоянием преимущественно наблюдается у взрослых на первых неделях лечения.
- (10) По ходу плацебо-контролируемых клинических исследований монотерапии кветиапином наиболее часто наблюдались следующие симптомы отмены: бессонница, тошнота, головная боль, понос, рвота, головокружение, раздражительность. Частота симптомов спустя одну неделю после отмены лекарственного средства резко снижалась.
- (11) Хотя бы один раз определялся уровень триглицеридов ≥ 200 мг/100 мл ($\geq 2,258$ ммоль/л) у пациентов в возрасте 18 лет и старше или ≥ 150 мг/100 мл ($\geq 1,69$ ммоль/л) у пациентов младше 18 лет.
- (12) Очень часто определялся уровень холестерина ≥ 240 мг/100 мл ($\geq 6,2064$ ммоль/л) у пациентов в возрасте 18 лет и старше или ≥ 200 мг/100 мл ($\geq 5,172$ ммоль/л) у пациентов младше 18 лет. Очень часто определялся уровень холестерина ЛПНП ≥ 30 мг/100 мл ($\geq 0,769$ ммоль/л). У пациентов с такими повышенными уровнями холестерина среднее изменение составляло 41,7 мг/100 мл ($\geq 1,07$ ммоль/л).
- (13) см. нижеприведенный текст.
- (14) Количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л хотя бы один раз.
- (15) Основано на сообщениях о побочных реакциях в клинических исследованиях о повышении уровня креатин-фосфокиназы, не связанного со злокачественным нейролептическим синдромом.
- (16) 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.
- (17) может привести к падениям.
- (18) Уровень холестерина ЛПВП: <40 мг/100 мл (1,025 ммоль/л) у мужчин и <50 мг/100 мл (1,282 ммоль/л) у женщин в любой момент.
- (19) Количество пациентов, у которых отмечалось удлинение интервала QTc, со значений <450 мсек до значений ≥ 450 мсек с увеличением ≥ 30 мсек. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях с кветиапином изменение количества пациентов с клинически значимым удлинением интервала QT и средняя степень этих изменений не отличались в группах пациентов, получавших кветиапин или плацебо.
- (20) Изменение со значений >132 ммоль/л до значений <132 ммоль/л хотя бы один раз.
- (21) Имеются отчеты о развитии суицидальных идей и суицидального поведения во время лечения кветиапином или вскоре после его отмены (см. раздел «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).
- (22) См. раздел «Фармакодинамика».
- (23) Понижение уровня гемоглобина до ≤ 13 г/100 мл (8,07 ммоль/л) у мужчин и ≤ 12 г/100 мл (7,45 ммоль/л) у женщин хотя бы один раз наблюдалось у 11% пациентов, получавших кветиапин в клинических исследованиях, в том числе и в их продолжениях открытого типа. Среднее максимальное понижение уровня гемоглобина у этих пациентов в любой период времени составляло 1,50 г/100 мл.
- (24) Часто наблюдалось при существующей тахикардии, головокружениях, ортостатической гипотонии и/или заболеваниях сердца/дыхательной системы.
- (25) 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 уровней гормона щитовидной железы (общего T_4 и свободного T_4 , а также общего T_3 и свободного T_3) определялось как $<0.8 \times$ нижний лимит нормы (LLN) (пмоль/л), а изменения тиреотропного гормона как >5 мМежд.Ед./л. в любой момент времени.
- (26) На основании повышенной частоты рвоты у пожилых пациентов (≥ 65 лет).
- (26) На основании повышенной частоты рвоты у пожилых пациентов (≥ 65 лет).
- (27) Изменение количества нейтрофилов от $\geq 1,5 \times 10^9$ /л в исходном состоянии до $<0,5 \times 10^9$ /л в любой момент лечения.
- (28) 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 момент лечения.

(29) На основании изменений, по отношению к исходному уровню, до величины, имеющей потенциальную клиническую значимость в любой момент после исходного состояния, во всех клинических исследованиях. Изменение количества лейкоцитов определяется как $\leq 3 \times 10^9$ клеток/л в любой момент лечения.

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

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

(32) См. раздел «Применение в период беременности и лактации».

(33) Может развиваться в начале или вскоре после лечения и может быть обусловлено гипотензией и/или синкопой. Частота основана на отчетах о побочных реакциях брадикардии и сходных событий во всех клинических исследованиях с кветиапином.

Относительно кветиапина отсутствуют данные о желудочковых аритмиях, пируэтной тахикардии, внезапной смерти от неустановленных причин и остановки сердца, однако эти нежелательные эффекты присущи всему классу антипсихотических средств.

Дети и подростки

Вышеприведенные побочные реакции могут также встречаться у детей и подростков. Следующая таблица приводит побочные реакции, встречающиеся у детей и подростков с большей частотой, чем у взрослых, или отсутствующие у взрослых.

Побочные реакции классифицируются следующим образом: очень частые ($>1/10$); частые ($<1/10$ и $>1/100$); нечастые ($<1/100$ и $>1/1000$); редкие ($<1/1000$); очень редкие ($<1/10000$)		
	<i>Очень часто</i>	<i>Часто</i>
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	Повышение уровня пролактина ¹	
<i>Нарушения со стороны метаболизма</i>	Повышение аппетита	
<i>Нарушение со стороны нервной системы</i>	Экстрапирамидные синдромы ^{1,4}	Обморок
<i>Нарушение со стороны сосудов</i>	Повышение давления ²	
<i>Нарушение со стороны органов дыхания</i>		Ринит
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Рвота	
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		Раздражительность ⁴

(1) Уровень пролактина, определяемый в любой момент 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 1% пациентов имели увеличение уровня пролактина до >100 мкг/л.

(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 момент лечения на основании двух острых плацебо-контролируемых клинических исследований у детей и подростков длительностью 3-6 недель.

(3) Частота реакций была получена для взрослых, но данный опыт можно отнести к детям и подросткам.

(4) См. раздел *Фармакодинамика*.

Пациент должен быть информирован о необходимости обратиться к врачу в случае возникновения любых из перечисленных побочных реакций, а также других побочных реакций, не указанных в данной инструкции.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к кветиапину или любому из вспомогательных веществ лекарственного средства.

Одновременный прием ингибиторов цитохрома P450 3A4, например, ингибиторов ВИЧ-протеазы, азоловых противогрибковых лекарственных средств, эритромицина, кларитромицина и нефазодона.

Передозировка

Симптомы

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

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

Лечение

Специфический антидот кветиапина отсутствует. При тяжелой интоксикации следует всегда учитывать возможность одновременного приема пациентом нескольких лекарственных средств. Рекомендуются интенсивная терапия, в том числе обеспечение проходимости дыхательных путей пациента, обеспечение достаточной оксигенации и вентиляции, мониторингирование и поддержка сердечнососудистых функций.

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

Возможности предотвращения всасывания при передозировке не изучались, все же при тяжелых интоксикациях можно провести промывание желудка и назначить активированный уголь.

Необходимо адекватное лечение устойчивой гипотонии, развивающейся при передозировке кветиапином с помощью внутривенных инфузий и симпатомиметиков (при этом не следует применять адреналин и допамин, так как на фоне альфа-блокады, вызванной кветиапином, бета-стимуляция утяжеляет гипотензию).

Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг следует продолжать до выздоровления пациента.

Меры предосторожности

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

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, некоторые побочные эффекты встречались с более высокой частотой у детей и подростков, по сравнению со взрослыми пациентами (повышенный аппетит, повышение уровня пролактина в сыворотке и экстрапирамидные симптомы), а один побочный эффект ранее не наблюдался в клинических исследованиях у взрослых (повышение артериального давления). У детей и подростков также отмечались изменения результатов анализа функции щитовидной железы.

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

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

Суицид, суицидальные мысли или ухудшение клинического состояния

Депрессии при биполярном расстройстве сопровождаются повышенным риском суицидальных мыслей, самоповреждений и риска суицида. Этот риск сохраняется до наступления выраженной ремиссии. Так как улучшение может не наступить в течение первых недель, а возможно и более длительного периода, пациентов 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 психиатрические расстройства, при которых назначается кветиапин, могут также повышать риск суицида. Более того, эти расстройства могут быть коморбидными с большим депрессивным эпизодом. Таким образом, при лечении пациентов с другими психиатрическими расстройствами следует соблюдать такие же меры предосторожности, как и при лечении пациентов с большим депрессивным эпизодом.

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

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

Пациентов (а также лиц, осуществляющих уход за пациентами) следует предупреждать о необходимости наблюдения на предмет клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, а также необычных изменений в поведении, и о необходимости обратиться за медицинской помощью при появлении данных симптомов.

Сонливость и головокружение

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

Кветиапин может вызвать ортостатическую гипотензию и связанное с ней головокружение, особенно на начальном этапе подбора дозы; это чаще происходит у пожилых, чем у молодых пациентов. Это может повысить риск случайных падений, особенно у пожилых пациентов, по сравнению с более молодыми. Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуется понижение дозы или более плавный индивидуальный подбор дозы. Таким образом, пациентам рекомендуется соблюдать осторожность, прежде чем они установят действие лекарственного средства на свой организм.

Ортостатическая гипотензия

Кветиапин следует с осторожностью применять у пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, сосудистыми заболеваниями головного мозга или другими состояниями, предрасполагающими к гипотензии. Кветиапин может вызвать ортостатическую гипотензию, особенно на начальном этапе подбора дозы; в этом случае нужно учесть необходимость снижения или более плавного подбора дозы.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуется более медленный подбор доз.

исследованиях пациенты умирали от многих причин, которые можно было предвидеть в данной популяции. Эти данные не позволяют установить причинную связь между применением кветиапина и смертью у пожилых пациентов с деменцией.

Эпилептические припадки

В контролируемых клинических исследованиях не обнаружено различий в частоте эпилептических припадков у пациентов, получающих кветиапин или плацебо. Как и другие антипсихотические лекарственные средства, кветиапин требует осторожности при лечении пациентов, имеющих эпилептические припадки в анамнезе, либо при состояниях, потенциально понижающих порог судорожной готовности.

Поздняя дискинезия

Поздняя дискинезия является потенциально необратимым нарушением контроля произвольных движений у пациентов, получающих нейролептики, в том числе и кветиапин.

В случае возникновения признаков и симптомов поздней дискинезии следует рассмотреть возможность снижения дозы или отмены кветиапина. Симптомы поздней дискинезии могут усиливаться или впервые развиваться после отмены лекарственного средства.

Экстрапирамидные расстройства

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях лечения депрессивных эпизодов при биполярных расстройствах частота развития экстрапирамидных симптомов в группе, получавшей кветиапин была выше, чем в группе плацебо.

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

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Развитие злокачественного нейролептического синдрома связано с применением антипсихотических лекарственных средств, в том числе и кветиапина. К его клиническим проявлениям относятся повышение температуры, изменение психического состояния, ригидность мышц, нестабильность вегетативных функций (непостоянные уровни частоты сердечных сокращений и артериального давления, потливость, аритмия), а также повышение уровня креатин-фосфокиназы. В таких случаях кветиапин следует отменить и назначить соответствующую лекарственную терапию.

Тяжелая нейтропения и агранулоцитоз

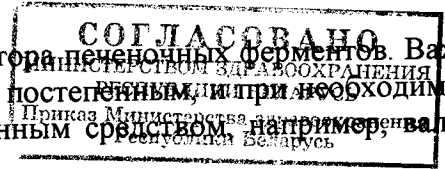
В клинических исследованиях с кветиапином развитие тяжелой нейтропении (количество нейтрофильных гранулоцитов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалось нечасто. В большинстве случаев тяжелая нейтропения развивалась в течение нескольких месяцев после начала лечения кветиапином и не была дозозависимой. В постмаркетинговом периоде было показано, что после отмены кветиапина лейкопения и/или нейтропения проходила. Возможными факторами риска являются: существующее пониженное количество лейкоцитов и вызванная лекарственными средствами нейтропения в анамнезе. Кветиапин следует отменить при количестве нейтрофилов $<1 \times 10^9/\text{л}$. Пациентов следует наблюдать по поводу развития признаков и симптомов инфекций и контролировать количество нейтрофилов крови (до достижения $1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Пациентов необходимо проинструктировать о том, что при появлении симптомов агранулоцитоза или инфекции (например, лихорадки, слабости, летаргии, боли в горле) необходимо незамедлительно обратиться к врачу. У таких пациентов необходимо незамедлительно контролировать число лейкоцитов и нейтрофилов.

Взаимодействия

Применение кветиапина одновременно с сильным индуктором печеночных ферментов, например, карбамазепином или фенитоином, значительно снижает концентрации кветиапина в плазме крови, что может повлиять на эффективность лечения этим лекарственным средством. У пациентов, получающих индукторы печеночных ферментов, начало использования кветиапина возможно только в том случае, когда врач сочтет, что полезные

эффекты кветиапина перевешивают риск отмены индуктора печеночных ферментов. Важно, чтобы любое изменение дозировки индуктора было постепенным, и при необходимости его следует заменять неиндуцирующим лекарственным средством, например, вальпроатом натрия.



Гипергликемия

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

Масса тела

Увеличение массы тела наблюдалось у пациентов, получавших кветиапин. Этим пациентам следует наблюдать и вести в соответствии с имеющимися клиническими руководствами по применению антипсихотических средств.

Липиды

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

Метаболический риск

На основании наблюдаемого в клинических исследованиях увеличения массы тела, изменения уровня глюкозы и липидов, у пациентов (в том числе и лиц с нормальными параметрами в исходном состоянии) может ухудшаться профиль метаболического риска, что требует соответствующего вмешательства.

Дополнительная информация

Имеется немного данных о введении кветиапина в сочетании с дивалпроексом или литием при умеренных или тяжелых эпизодах мании. Однако комбинированная терапия хорошо переносилась. Эти данные выявили аддитивный эффект на 3-й неделе.

Реакции внезапной отмены

Симптомы острой отмены, в том числе тошнота, рвота и бессонница, головная боль, потливость, головокружение и раздражительность описаны после резкой отмены кветиапина. Возможны рецидивы симптомов психоза и появление расстройств, связанных с непроизвольными движениями (акатизия, дистония и дискинезия). Поэтому в случае необходимости прекращения приема лекарственного средства рекомендуется постепенное (по крайней мере в течение 1-2 недель) снижение дозы.

Дисфагия

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

Запоры и непроходимость кишечника

Запор является фактором риска возникновения кишечной непроходимости. Зафиксированы такие побочные эффекты кветиапина как запор и кишечная непроходимость, включая смертельные случаи в у пациентов с высоким риском кишечной непроходимости, обусловленные сопутствующей терапией другими препаратами и/или неспособностью сообщить о симптомах запора.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

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

Панкреатит

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

Непереносимость лактозы

Так как кветиапин содержит лактозы моногидрат, то это лекарственное средство не следует назначать пациентам с редкими наследственными нарушениями толерантности к галактозе, наследственным дефицитом лактозы сами или синдромом невсасывания глюкозы-галактозы.

Неправильное использование и злоупотребление

Сообщалось о случаях неправильного использования и злоупотребления лекарственным средством. Необходимо соблюдать осторожность при назначении лекарственного средства лицам с алкогольной и наркотической зависимостью или случаями злоупотребления лекарственными средствами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Следует соблюдать осторожность при комбинированном применении Кветиакса 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. Совместное назначение кветиапина (в дозе 25 мг) с *кетоназолом - ингибитором CYP3A4*, приводило к увеличению площади под кривой «концентрация - время» (AUC) кветиапина в 5-8 раз.

Поэтому совместное назначение кветиапина и ингибиторов цитохрома CYP3A4 противопоказано. Также не рекомендовано принимать кветиапин вместе с *грейпфрутовым соком*. Назначение кветиапина в различной дозировке до или одновременно с приемом *карбамазепина* приводило к значительному повышению клиренса кветиапина и, соответственно, уменьшению AUC, в среднем, на 13%, по сравнению с приемом кветиапина без карбамазепина. У некоторых пациентов снижение AUC было еще более выраженным. Такое взаимодействие сопровождается снижением концентрации кветиапина в плазме 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. Назначение кветиапина пациентам, получающим индукторы ферментной системы печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии кветиапином превосходит риск, связанный с отменой препарата - индуктора печеночных ферментов. Изменение дозы препаратов-индукторов микросомальных ферментов должно быть постепенным. При необходимости, возможно их замещение препаратами, не индуцирующими микросомальные ферменты (например, препаратами вальпроевой кислоты).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном назначении антидепрессанта *имипрамина* (ингибитор CYP2D6) или *флуоксетина* (ингибитор CYP3A4 и CYP2D6).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном назначении с *антипсихотическими лекарственными средствами - рисперидоном или галоперидолом.*

Однако одновременный прием кветиапина и *тиоридазина* приводит 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 назначении кветиапина. Не отмечено клинически значимых изменений фармакокинетики *вальпроевой кислоты* и кветиапина при совместном назначении вальпроата натрия и кветиапина.

Взаимодействие кветиапина с *препаратами, применяемыми при сердечно-сосудистых заболеваниях*, не изучено.

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

Кветиапин не вызывал индукции печеночных ферментных систем, участвующих в метаболизме *феназона*.

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

Применение в период беременности и лактации

Беременность

Первый триместр.

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

Третий триместр.

Новорожденные, матери которых во время третьего триместра беременности применяли антипсихотические средства (включая кветиапин) подвержены риску развития экстрапирамидных расстройств (ЭПР) и симптомов отмены после родов. Клинические проявления описанных выше осложнений включают: агитацию; аномальное снижение или повышение мышечного тонуса; тремор; сонливость; тяжелое нарушение дыхания; трудности во время кормления ребенка. Таким новорожденным необходим тщательный контроль.

Период грудного вскармливания

В опубликованных работах было показано, что кветиапин выделяется в грудное молоко человека, однако его уровень значительно варьировался. Поэтому кормящим женщинам рекомендуется отказаться от грудного вскармливания во время приема кветиапина либо прекратить терапию кветиапином после тщательного взвешивания пользы кормления для ребенка и пользы лечения для матери.

Фертильность

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

Влияние на способность управлять автомобилем и работу с движущимися механизмами

Вследствие влияния на центральную нервную систему кветиапин может снижать уровень бодрствования пациентов и вызывать сонливость. Поэтому на первых этапах лечения, в течение индивидуально определяемого периода времени, следует запретить пациенту управление транспортными средствами или опасными механизмами. В дальнейшем степень ограничений следует устанавливать для каждого пациента индивидуально.

Упаковка

По 10 таблеток в блистер из фольги алюминиевой и пленки ПВХ/ПВДХ.

По 100 таблеток (для дозировок 25 мг, 100 мг, 200 мг) и по 60 таблеток (для дозировки 300 мг) во флакон из полиэтилена высокой плотности, запаянный фольгой алюминиевой, укупоренный пластиковой крышкой с защитой от детей.

По 3 или 6 блистеров, или по 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги и света при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Лекарственное средство не должно применяться по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Информация о производителе (заявителе)

Произведено и расфасовано

Hetero Labs Limited, Unit-V

Polepally village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar District – Telangana, Индия

Упаковано

ООО «БЕЛАЛЕК», Республика Беларусь

222163 г. Жодино, ул. Советская, 9

тел.: +375447777701

e-mail: info@belalek.by