

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### КВЕТИАПИН

наименование лекарственного препарата

**Регистрационный номер:**

**Торговое название препарата:** Кветиапин

**Международное непатентованное название:** кветиапин

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

#### **Состав:**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

##### дозировка 25 мг:

*активного вещества:* кветиапина фумарата, в пересчете на кветиапин – 25 мг;  
*вспомогательные вещества (ядро):* целлюлоза микрокристаллическая – 60,0 мг; лактозы моногидрат (сахар молочный) – 44,0 мг; повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 9,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 10,5 мг; магния стеарат – 1,5 мг;

*вспомогательные вещества (оболочка):*

Опадрай II (спирт поливиниловый, частично гидролизованный – 2,0 мг; макрогол (полиэтиленгликоль) 3350 – 1,01 мг; тальк – 0,74 мг; титана диоксид Е 171 – 1,1333 мг; краситель железа оксид (II) желтый Е 172 – 0,1167 мг).

##### дозировка 100 мг:

*активного вещества:* кветиапина фумарата, в пересчете на кветиапин – 100 мг;

*вспомогательные вещества (ядро):* целлюлоза микрокристаллическая – 40,0 мг; лактозы моногидрат (сахар молочный) – 32,0 мг; повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 12,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 14,0 мг; магния стеарат – 2,0 мг;

*вспомогательные вещества (оболочка):*

Опадрай II (спирт поливиниловый, частично гидролизованный – 2,4 мг; макрогол (полиэтиленгликоль) 3350 – 1,212 мг; тальк – 0,888 мг; титана диоксид Е 171 – 1,3122 мг; алюминиевый лак на основе индигокармина – 0,0012 мг; краситель железа оксид (II) желтый Е 172 – 0,0018 мг;

алюминиевый лак на основе желтого хинолинового – 0,1806 мг;  
алюминиевый лак на основе желтого солнечный закат – 0,0042 мг).

дозировка 200 мг:

*активного вещества:* кветиапина фумарата, в пересчете на кветиапин – 200 мг;

*вспомогательные вещества (ядро):* целлюлоза микрокристаллическая – 56,0 мг; лактозы моногидрат (сахар молочный) – 44,5 мг; повидон (поливинилпирролидон среднемoleкулярный) – 21,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 25,0 мг; магния стеарат – 3,5 мг;

*вспомогательные вещества (оболочка):*

Опадрай II (спирт поливиниловый, частично гидролизованный – 4,4 мг; макрогол (полиэтиленгликоль) 3350 – 1,235 мг; тальк – 2,0 мг; титана диоксид Е 171 – 1,917 мг; лецитин соевый Е 322 – 0,35 мг; алюминиевый лак на основе индигокармина – 0,006 мг; алюминиевый лак на основе красителя азорубин – 0,051 мг; алюминиевый лак на основе красителя пунцового [Понсо 4R] – 0,041 мг).

**Описание**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бежево-желтого до бежевого цвета, круглые, двояковыпуклые. Таблетки на поперечном разрезе белого или почти белого цвета (дозировка 25 мг).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые. Таблетки на поперечном разрезе белого или почти белого цвета (дозировка 100 мг).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые. Таблетки на поперечном разрезе белого или почти белого цвета (дозировка 200 мг).

**Фармакотерапевтическая группа лекарственного препарата:**  
антипсихотическое средство (нейролептик)

**Код АТХ:** [N05AH04]

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

*Механизм действия*

Кветиапин является атипичным антипсихотическим препаратом. Кветиапин и его активный метаболит N-дезалкил кветиапин взаимодействуют с нейтротрансмиттерными рецепторами головного мозга. Кветиапин и N-дезалкил кветиапин проявляют высокое сродство к серотониновым рецепторам типа 5HT<sub>2</sub> и дофаминовым рецепторам типов D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> головного мозга. Более высокая селективность к серотониновым рецепторам типа 5HT<sub>2</sub>, чем к дофаминовым рецепторам типа D<sub>2</sub>, обуславливает основные клинические антипсихотические свойства Кветиапина и низкую частоту

развития экстрапирамидных побочных эффектов. Кроме того, N-дезалкил кветиапин проявляет высокое сродство к переносчику норадреналина. Кветиапин и N-дезалкил кветиапин обладают высоким сродством к гистаминовым и  $\alpha_1$ -адренорецепторам и меньшим сродством по отношению к  $\alpha_2$ -адренорецепторам и серотониновым рецепторам типа 5HT<sub>1</sub>. Кветиапин не проявляет заметного сродства к холинергическим мускариновым и бензодиазепиновым рецепторам.

В стандартных тестах кветиапин проявляет антипсихотическую активность. Удельный вклад метаболита N-дезалкил кветиапина в фармакологическую активность кветиапина не установлен.

Результаты изучения экстрапирамидных симптомов (ЭПС) у животных выявили, что кветиапин вызывает слабую каталепсию в дозах, эффективно блокирующих D<sub>2</sub> рецепторы. Кветиапин вызывает селективное уменьшение активности мезолимбических A10 дофаминэргических 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 о длительном применении Кветиапина для профилактики последующих маниакальных и депрессивных эпизодов отсутствуют. Данные по применению Кветиапина в комбинации с вальпроатом семинатрием 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 больных 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 рецепторы типа 5HT<sub>2</sub> и D<sub>2</sub> продолжается до 12 часов после приема препарата.

Кветиапин не вызывает длительного повышения концентрации пролактина в плазме крови. В исследованиях с различными фиксированными дозами препарата не выявлено различий в уровне пролактина при использовании Кветиапина или плацебо. Уровень пролактина при использовании различных фиксированных доз Кветиапина не отличался от уровня пролактина при приеме плацебо.

При приеме Кветиапина с титрованием дозы при шизофрении частота ЭПС и сопутствующего применения антихолинергических препаратов 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 антихолинергических препаратов не увеличивались.

При использовании 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 семинатрием, частота ЭПС и сопутствующего применения антихолинергических препаратов была сопоставима с таковой при приеме плацебо.

### **Фармакокинетика**

При пероральном применении кветиапин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и активно метаболизируется в печени.

Прием пищи существенно не влияет на биодоступность кветиапина. Приблизительно 83 % кветиапина связывается с белками плазмы крови.

Равновесная молярная концентрация активного метаболита N-дезалкил кветиапина составляет 35 % от таковой кветиапина. Период полувыведения кветиапина и N-дезалкил кветиапина составляет около 7 и 12 часов, соответственно. Фармакокинетика кветиапина и N-дезалкил кветиапина линейная, различий фармакокинетических показателей у мужчин и женщин не наблюдается.

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

Средний плазменный клиренс кветиапина снижается приблизительно на 25 % у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), но индивидуальные показатели клиренса находятся в пределах значений, выявленных у здоровых добровольцев. У пациентов с печеночной недостаточностью (компенсированный алкогольный цирроз) средний плазменный клиренс кветиапина снижен приблизительно на 25 %. Поскольку кветиапин интенсивно метаболизируется в печени, у пациентов с печеночной недостаточностью возможно повышение плазменной концентрации кветиапина, что требует корректировки дозы.

В среднем менее 5 % молярной дозы фракции свободного кветиапина и N-дезалкил кветиапина плазмы выводится с мочой. Приблизительно 73 % кветиапина выводится с мочой и 21 % с фекалиями. Менее 5 % кветиапина не подвергается метаболизму и выводится в неизменённом виде почками или с фекалиями.

Установлено, что CYP3A4 является ключевым изоферментом метаболизма кветиапина, опосредованного цитохромом P450. N-дезалкил кветиапин образуется с участием изофермента CYP3A4.

Кветиапин и некоторые его метаболиты (включая N-дезалкил кветиапин) 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 кветиапина с другими препаратами приведет к клинически выраженному ингибированию метаболизма других лекарственных средств, опосредованного цитохромом Р450.

### **Показания к применению**

- Лечение шизофрении.
- Лечение маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства.
- Лечение 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 Р450, такими как противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин и нефазодон, а также ингибиторы протеаз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Несмотря на то, что эффективность и безопасность Кветиапина у детей и подростков в возрасте 10-17 лет изучались в клинических исследованиях, применение Кветиапина у пациентов в возрасте до 18 лет не показано.

### **С осторожностью**

У пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями или другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии, пожилой возраст, печеночная недостаточность, судорожные припадки в анамнезе.

### **Применение при беременности и в период кормления грудью**

Безопасность и эффективность Кветиапина у беременных женщин не установлены. Поэтому, во время беременности Кветиапин можно применять только, если ожидаемая польза для женщины оправдывает потенциальный риск для плода.

Степень экскреции кветиапина с женским молоком не известна. Женщинам необходимо рекомендовать избегать грудного кормления во время приема Кветиапина.

## Способ применения и дозы

Кветиапин может применяться независимо от приёма пищи.

### *Взрослые*

#### *Лечение шизофрении*

Кветиапин назначается 2 раза в сутки. Суточная доза для первых 4 суток терапии составляет: 1-е сутки - 50 мг, 2-е сутки - 100 мг, 3-и сутки - 200 мг, 4-е сутки - 300 мг.

Начиная с 4-х суток, доза должна подбираться до эффективной, обычно в пределах 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 4 суток терапии составляет: 1-е сутки - 100 мг, 2-е сутки - 200 мг, 3-и сутки - 300 мг, 4-е сутки - 400 мг. В дальнейшем к 6-му дню терапии суточная доза препарата может быть увеличена до 800 мг. Увеличение суточной дозы не должно превышать 200 мг в сутки.

В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости, 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 4-х суток терапии составляет: 1-е сутки - 50 мг, 2-е сутки - 100 мг, 3-и сутки - 200 мг, 4-е сутки - 300 мг. Рекомендуемая доза составляет 300 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза Кветиапина 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*

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.

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Корректировка дозы не требуется.

### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Кветиапин интенсивно метаболизируется в печени. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении Кветиапина 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 – сонливость, головокружение, сухость во рту, незначительно выраженная астения, запор, тахикардия, ортостатическая гипотензия и диспепсия.

Прием Кветиапина, как и других антипсихотических препаратов, может сопровождаться увеличением массы тела, обмороками, развитием злокачественного нейролептического синдрома, лейкопении, нейтропении и периферических отеков.

Частота побочных реакций приведена в виде следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), неуточненной частоты.

| <b>Очень часто (<math>\geq 1/10</math>)</b>                    |                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны центральной нервной системы:                        | головокружение <sup>4</sup> , сонливость <sup>2</sup> , головная боль                                                                                      |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта:                         | сухость во рту                                                                                                                                             |
| Общие расстройства:                                            | синдром «отмены» <sup>1,10</sup>                                                                                                                           |
| Изменения лабораторных и инструментальных показателей:         | повышение концентрации триглицеридов <sup>11</sup> , общего холестерина (главным образом, холестерина липопротеидов низкой плотности – ЛПНП) <sup>12</sup> |
| <b>Часто (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b> |                                                                                                                                                            |
| Со стороны системы кроветворения:                              | лейкопения <sup>1</sup>                                                                                                                                    |
| Со стороны центральной нервной системы:                        | дизартрия, необычные и кошмарные сновидения, обморок <sup>4</sup> , экстрапирамидные симптомы <sup>1,13</sup>                                              |
| Со стороны сердечно-сосудистой системы:                        | тахикардия <sup>4</sup> , ортостатическая гипотензия <sup>4</sup>                                                                                          |
| Со стороны органа зрения:                                      | нечеткость зрения                                                                                                                                          |
| Со стороны дыхательной системы:                                | ринит                                                                                                                                                      |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта:                         | запор, диспепсия                                                                                                                                           |
| Общие расстройства:                                            | незначительно выраженная астения, периферические отеки                                                                                                     |

|                                                                    |                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Изменения лабораторных и инструментальных показателей:             | увеличение массы тела <sup>9</sup> , повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) <sup>3</sup> , снижение количества нейтрофилов, гипергликемия <sup>7</sup> |
| <b>Нечасто (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b> |                                                                                                                                                                        |
| Со стороны системы крови:                                          | эозинофилия                                                                                                                                                            |
| Со стороны иммунной системы                                        | реакции гиперчувствительности                                                                                                                                          |
| Со стороны центральной нервной системы:                            | судороги <sup>1</sup> , синдром беспокойных ног                                                                                                                        |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта:                             | дисфагия <sup>8</sup>                                                                                                                                                  |
| Изменения лабораторных и инструментальных показателей:             | повышение активности креатинфосфокиназы, не связанное со злокачественным нейролептическим синдромом, тромбоцитопения <sup>14</sup>                                     |
| <b>Редко (<math>\geq 1/10000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>)</b> |                                                                                                                                                                        |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта:                             | желтуха <sup>6</sup>                                                                                                                                                   |
| Со стороны репродуктивной системы:                                 | приапизм                                                                                                                                                               |
| Общие расстройства:                                                | злокачественный нейролептический синдром <sup>1</sup>                                                                                                                  |
| Изменения лабораторных и инструментальных показателей:             | повышение активности креатинфосфокиназы                                                                                                                                |
| <b>Очень редко (<math>&lt; 1/10000</math>)</b>                     |                                                                                                                                                                        |
| Со стороны иммунной системы                                        | анафилактические реакции <sup>6</sup>                                                                                                                                  |
| Метаболические нарушения:                                          | сахарный диабет <sup>1,5,6</sup>                                                                                                                                       |
| Со стороны центральной нервной системы:                            | поздняя дискинизия <sup>6</sup>                                                                                                                                        |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта:                             | гепатит <sup>6</sup>                                                                                                                                                   |
| Со стороны кожи и подкожных тканей:                                | ангионевротический отек <sup>6</sup> , синдром Стивенса-Джонсона <sup>6</sup>                                                                                          |
| <b>Неуточненной частоты</b>                                        |                                                                                                                                                                        |
| Со стороны системы кроветворения:                                  | нейтропения <sup>1</sup>                                                                                                                                               |

1. См. раздел «Особые указания»
2. Сонливость обычно возникает в течение первых 2 недель после начала терапии и, как правило, разрешается на фоне продолжающегося приема Кветиапина.
3. Возможно бессимптомное повышение активности АСТ, АЛТ и ГГТ в сыворотке крови, как правило, обратимое на фоне продолжающегося приема Кветиапина.

4. Как и другие антипсихотические препараты и  $\alpha_1$ -адреноблокаторы, 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 наблюдения.
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 Кветиапина по сравнению с плацебо была отмечена только у пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства.
9. В основном, возникает в начале терапии.
10. При изучении синдрома «отмены» в краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследованиях Кветиапина в режиме монотерапии были отмечены следующие симптомы: бессонница, тошнота, головная боль, диарея, рвота, головокружение и раздражительность. Частота синдрома «отмены» существенно снижалась через 1 неделю после прекращения приема препарата.
11. Повышение концентрации триглицеридов  $\geq 200$  мг/дл ( $\geq 2,258$  ммоль/л) у пациентов  $\geq 18$  лет или  $\geq 150$  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.

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

Частота ЭПС в краткосрочных клинических исследованиях при шизофрении и мании 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; мания в структуре биполярного расстройства: 11,2 % в группе Кветиапина и 11,4 % в группе плацебо).

Частота ЭПС в краткосрочных клинических исследованиях при депрессии 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 частота ЭПС была сопоставима в группах Кветиапина и плацебо.

На фоне терапии Кветиапином может отмечаться небольшое дозозависимое снижение уровня гормонов щитовидной железы, в частности, общего тироксина (Т4) и свободного Т4. Максимальное снижение общего и свободного Т4 зарегистрировано на 2-ой и 4-ой неделе терапии Кветиапином, без дальнейшего снижения концентрации гормонов при длительном лечении. Практически во всех случаях концентрация общего и свободного Т4 возвращалась к исходному уровню после прекращения терапии Кветиапином, независимо от длительности лечения. Незначительное снижение общего трийодтиронина (Т3) и обратного Т3 отмечалось только при использовании высоких доз. Уровень тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) оставался неизменным, повышения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) не отмечалось.

### **Передозировка**

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 изучении препарата. 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 QT<sub>c</sub> 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.

Специфических антидотов к кветиапину нет. В случаях серьезной интоксикации следует помнить о возможности передозировки нескольких лекарственных препаратов. Рекомендуется проводить мероприятия, направленные на поддержание функции дыхания и сердечно-сосудистой системы, обеспечение адекватной оксигенации и вентиляции. Промывание желудка (после интубации, если пациент без сознания) и 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 препаратами

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. При изучении на здоровых добровольцах совместное назначение кветиапина (в дозе 25 мг) с кетоконазолом, 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.

В фармакокинетическом исследовании 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 изменялась 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 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

назначении Кветиапина. Не отмечено клинически значимых изменений фармакокинетики вальпроевой кислоты и кветиапина при совместном назначении вальпроата семинатрия и Кветиапина.

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

Следует соблюдать осторожность при комбинированном применении Кветиапина и препаратов, способных вызвать нарушение электролитного баланса и удлинение интервала QTc.

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

### **Особые указания**

#### *Сонливость*

Во время терапии Кветиапином может отмечаться сонливость и связанные с ней симптомы, например, седация (см. раздел «Побочное действие»). 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 эффекта, в основном, была незначительной или умеренной. При развитии выраженной сонливости пациентам с депрессией в структуре биполярного расстройства могут потребоваться более частые визиты к врачу в течение 2 недель с момента возникновения сонливости или до уменьшения выраженности симптомов. В некоторых случаях может потребоваться прекращение терапии Кветиапином.

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

Следует соблюдать осторожность при назначении Кветиапина пациентам с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, и другими состояниями, предрасполагающими к гипотензии. На фоне терапии Кветиапином может возникать ортостатическая гипотензия, особенно во время титрования дозы в начале терапии. При возникновении ортостатической гипотензии может потребоваться снижение дозы или более медленное ее титрование.

#### *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»).

### *Поздняя дискинезия*

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.

### *Выраженная нейтропения*

В клинических исследованиях Кветиапина нечасто отмечались случаи выраженной нейтропении (количество нейтрофилов  $< 0,5 \times 10^9$  /л), большинство случаев выраженной нейтропении 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 нейтропении является предшествующее пониженное количество лейкоцитов и случаи лекарственно индуцированной нейтропении в анамнезе. У пациентов с количеством нейтрофилов  $< 1,0 \times 10^9$  /л прием кветиапина следует прекратить. Пациента необходимо наблюдать для выявления возможных симптомов инфекции и контролировать уровень нейтрофилов (до превышения уровня  $1,5 \times 10^9$  /л).

### *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*

Также см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами». Применение Кветиапина в комбинации с сильными индукторами ферментной системы печени, такими как карбамазепин и фенитоин, способствует снижению концентрации кветиапина в плазме и может уменьшать эффективность терапии Кветиапином.

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, препараты вальпроевой кислоты).

### *Гипергликемия*

На фоне приёма кветиапина возможно развитие гипергликемии или обострения сахарного диабета, у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе. Рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами с сахарным диабетом



и пациентами с факторами риска развития сахарного диабета (см. раздел «Побочное действие»).

#### *Уровень липидов*

На фоне приема кветиапина возможно повышение концентрации триглицеридов и холестерина (см. раздел «Побочное действие»).

#### *Удлинение интервала QT*

Не выявлено взаимосвязи между приемом кветиапина и стойким повышением абсолютной величины интервала QT. Однако удлинение интервала QT отмечалось при передозировке препарата (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 QT, другими нейролептиками, особенно у лиц пожилого возраста, пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипوماгнемией (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### *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) показала, 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.

#### *Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение*

Депрессия 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.

Пациенты с суицидальными событиями в анамнезе, а также пациенты, отчетливо высказывающие суицидальные мысли перед началом терапии, относятся к группе повышенного риска суицидальных намерений и суицидальных попыток и должны тщательно наблюдаться в процессе лечения. Проведенный FDA (Администрацией по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами, 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 включает исследования, где использовался кветиапин (см. раздел «Фармакодинамика»).

По данным кратковременных плацебо-контролируемых исследований по всем показаниям и во всех возрастных группах частота событий, связанных с суицидом, составила 0,9 % как для кветиапина (61/6270), так и для плацебо (27/3047).

В этих исследованиях у пациентов с шизофренией риск развития событий, связанных с суицидом, составил 1,4 % (3/212) для кветиапина и 1,6 % (1/62) для плацебо у пациентов в возрасте 18-24 года; 0,8 % (13/1663) для кветиапина и 1,1 % (5/463) для плацебо для пациентов старше 25 лет; 1,4 % (2/147) для кветиапина и 1,3 % (1/75) для плацебо у пациентов в возрасте до 18 лет.

У пациентов с манией при биполярном расстройстве риск развития событий, связанных с суицидом, составил 0 % (0/67) для кветиапина и 0 % (1/57) для плацебо у пациентов в возрасте 18-24 года; 1,2 % (6/496) для кветиапина и 1,2 % (6/503) для плацебо у пациентов старше 25 лет; 1,0 % (2/193) для кветиапина и 0 % (0/90) для плацебо у пациентов в возрасте до 18 лет (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с депрессией при биполярном расстройстве риск развития событий, связанных с суицидом, составил 3,0 % (7/233) для кветиапина и 0 % (0/120) для плацебо у пациентов в возрасте 18-24 года; 1,8 % (19/1616) для кветиапина и 1,8 % (11/622) для плацебо для пациентов старше 25 лет. Исследования с участием пациентов с депрессией при биполярном расстройстве в возрасте до 18 лет не проводились.

### **Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами**

Кветиапин может вызывать сонливость, поэтому в период лечения пациентам не рекомендуется работать с механизмами, представляющими опасность, в том числе не рекомендуется управление транспортными средствами.

### **Форма выпуска**

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

По 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку.

По 30, 60 или 90 таблеток в банку полимерную или во флакон полимерный.

Каждую банку или флакон, 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### **Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

**Хранить в недоступном для детей месте.**

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.