

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кветиапин – ВЕРТЕКС

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Кветиапин – ВЕРТЕКС

Международное непатентованное или группировочное наименование: кветиапин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 25 мг

действующее вещество: кветиапина фумарат (кветиапина гемифумарат) – 28,782 мг (в пересчете на кветиапин – 25,0 мг);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 8,718 мг, лактозы моногидрат – 4,5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят, тип А) – 3,5 мг, повидон К-30 – 2,0 мг, тальк – 1,25 мг, кремния диоксид коллоидный – 0,75 мг, магния стеарат – 0,5 мг;

пленочная оболочка: [гипромеллоза – 0,9 мг, тальк – 0,3 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 %)] – 1,5 мг.

Дозировка 100 мг

действующее вещество: кветиапина фумарат (кветиапина гемифумарат) – 115,130 мг (в пересчете на кветиапин – 100,0 мг);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 34,870 мг, лактозы моногидрат – 18,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят, тип А) – 14,0 мг, повидон К-30 – 8,0 мг, тальк – 5,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 3,0 мг, магния стеарат – 2,0 мг;

пленочная оболочка: [гипромеллоза – 3,6 мг, тальк – 1,2 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 %)] – 6,0 мг.

Дозировка 200 мг

действующее вещество: кветиапина фумарат (кветиапина гемифумарат) – 230,260 мг (в пересчете на кветиапин – 200,0 мг);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 69,740 мг, лактозы моногидрат – 36,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят, тип А) – 28,0 мг, повидон К-30 – 16,0 мг, тальк – 10,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 6,0 мг, магния стеарат – 4,0 мг;

пленочная оболочка: [гипромеллоза – 7,2 мг, тальк – 2,4 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 %)] – 6,0 мг.

макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9 %) – 12,0 мг.

Дозировка 300 мг

действующее вещество: кветиапина фумарат (кветиапина гемифумарат) – 345,390 мг (в пересчете на кветиапин – 300,0 мг);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 104,610 мг, лактозы моногидрат – 54,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят, тип А) – 42,0 мг, повидон К-30 – 24,0 мг, тальк – 15,0 мг, кремния диоксид коллоидный – 9,0 мг, магния стеарат – 6,0 мг;

пленочная оболочка: [гипромеллоза – 10,8 мг, тальк – 3,6 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 %)] – 18,0 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 средством. Кветиапин и его активный метаболит N-дезалкилкветиапин (норкветиапин) взаимодействуют с широким спектром нейротрансмиттерных рецепторов головного мозга. Кветиапин и N-дезалкилкветиапин проявляют высокое сродство к 5HT₂-серотониновым, D₁- и D₂-дофаминовым рецепторам головного мозга. Антагонизм к указанным рецепторам в сочетании с более высокой селективностью к 5HT₂-серотониновым рецепторам, чем к D₂-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_{1A}-серотониновым рецепторам, в то время как N-дезалкилкветиапин проявляет высокое сродство к обоим. Ингибирование переносчика норадреналина и частичный агонизм в отношении 5HT_{1A}-серотониновых рецепторов, проявляемые N-дезалкилкветиапином, могут обуславливать антидепрессивное действие препарата. Кветиапин и N-дезалкилкветиапин обладают высоким сродством к гистаминовым и α₁-адренорецепторам и умеренным сродством по отношению к α₂-адренорецепторам. Кроме того, кветиапин не обладает или обладает низким сродством к мускариновым рецепторам, в то время как N-дезалкилкветиапин проявляет умеренное или высокое сродство к нескольким подтипам мускариновых рецепторов, с которыми могут быть связаны антихолинергические (мускариноподобные) эффекты.

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 каталепсию в дозах, эффективно блокирующих D₂ 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 о длительном применении кветиапина для профилактики последующих маниакальных и депрессивных эпизодов отсутствуют. 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 5HT₂- и D₂-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.

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-дезалкилкетиапина составляет 35 % от таковой кветиапина.

Метаболизм

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

Кветиапин и некоторые его метаболиты (включая N-дезалкилкетиапин) 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 P450.

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

Выведение

Период полувыведения кветиапина и N-дезалкилкетиапина составляет около 7 и 12 часов

соответственно.

Фармакокинетика кветиапина и N-дезалкилкветиапина 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 м²), 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-дезалкилкветиапина плазмы выводятся почками. Приблизительно 73 % кветиапина выводится почками и 21 % – через кишечник. Менее 5 % кветиапина не подвергается метаболизму и выводится в неизменном виде почками или через кишечник.

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

Кветиапин и некоторые его метаболиты (включая N-дезалкилкветиапин) 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, наблюдаемой 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 P450.

Показания к применению

- шизофрения;
- маниакальные эпизоды в структуре биполярного расстройства;
- депрессивные эпизоды от средней до выраженной степени тяжести в структуре биполярного расстройства.

Кветиапин не показан для профилактики маниакального и депрессивного эпизодов.

Противопоказания

- гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- одновременное применение с ингибиторами изоферментов цитохрома P450, включая противогрибковые средства-производные азола, эритромицин, кларитромицин, нефазодон, ингибиторы ВИЧ-протеазы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Несмотря на то, что эффективность и безопасность препарата у детей и подростков в возрасте 10-17 лет изучались в клинических исследованиях, применение препарата 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, риск развития инсульта или аспирационной пневмонии.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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.

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

Период грудного вскармливания

Опубликованы сообщения об экскреции кветиапина с грудным молоком, однако степень экскреции не установлена. Женщинам необходимо рекомендовать избегать грудного вскармливания во время приема кветиапина.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Лечение шизофрении

Кветиапин назначают два раза в сутки. Суточная доза для первых 4 дней терапии составляет: 1-й день – 50 мг, 2-й день – 100 мг, 3-й день – 200 мг, 4-й день – 300 мг. Начиная с 4-го дня доза должна титроваться 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 качестве адъювантной терапии для стабилизации настроения. Кветиапин назначают два раза в сутки. Суточная доза для первых 4-х дней терапии составляет: 1-й день – 100 мг, 2-й день – 200 мг, 3-й день – 300 мг, 4-й день – 400 мг. В дальнейшем, к 6-му дню терапии, суточная доза может быть увеличена до 800 мг. Увеличение суточной дозы не должно превышать 200 мг в день. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости, доза может варьировать в пределах от 200 до 800 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 800 мг.

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

Кветиапин назначают один раз в сутки на ночь. Суточная доза для первых 4-х суток терапии составляет: 1-й день – 50 мг, 2-й день – 100 мг, 3-й день – 200 мг, 4-й день – 300 мг. Рекомендуемая доза составляет 300 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 600 мг. Антидепрессивный эффект препарата был подтвержден при использовании его в дозе 300 и 600 мг/сут. При краткосрочной терапии эффективность препарата в дозах 300 и 600 мг/сут была сопоставимой.

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.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Кветиапин интенсивно метаболизируется в печени. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с печеночной недостаточностью, особенно в начале терапии. Рекомендуется начинать терапию с 25 мг/сут и увеличивать

дозу ежедневно на 25-50 мг до достижения эффективной дозы.

Побочное действие

Наиболее частые нежелательные реакции (НР) 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. Как и в случае применения других антипсихотических средств, во время приема кветиапина отмечены обморок, злокачественный нейролептический синдром, лейкопения, нейтропения, увеличение массы тела и периферические отеки.

Классификация частоты развития НР 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.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головокружение^{1,4,17}, сонливость^{2,17}, головная боль, экстрапирамидные симптомы^{1,13};

часто – дизартрия, необычные и кошмарные сновидения, повышение аппетита;

нечасто – судороги¹, синдром беспокойных ног, поздняя дискинезия¹, обморок^{1,4,17};

редко – сомнамбулизм и схожие явления.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто – сухость во рту;

часто – запор, диспепсия, рвота^{1,21};

нечасто – дисфагия^{1,8};

редко – непроходимость кишечника/илеус.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто – лейкопения^{1,25};

частота неизвестна – нейтропения¹.

Нарушения со стороны сердца:

часто – тахикардия^{1,4}, ощущение сердцебиения¹⁹;

нечасто – брадикардия²⁶.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – ортостатическая гипотензия^{1,4,17}.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто – одышка¹⁹;

нечасто – ринит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – задержка мочи.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко – желтуха⁶; очень редко – гепатит (с желтухой или без желтухи)⁶.

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто – реакции гиперчувствительности;

очень редко – анафилактические реакции⁶.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

редко – приапизм, галакторея.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

очень редко – ангионевротический отек⁶, синдром Стивенса-Джонсона⁶;

частота неизвестна – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), острый генерализованный экзантематозный пустулез, мультиформная эритема, кожный васкулит.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – нечеткость зрения.

Нарушения метаболизма и питания:

очень редко – сахарный диабет^{1,5,6}.

Лабораторные и инструментальные данные:

очень часто – повышение концентрации триглицеридов^{1,11}, повышение концентрации общего холестерина (главным образом, холестерина липопротеидов низкой плотности – ЛПНП)^{1,12}, снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)^{1,18}, увеличение массы тела⁹, снижение концентрации гемоглобина²³;

часто – повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)³, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ)³, снижение количества нейтрофилов^{1,22}, повышение количества эозинофилов²⁴, гипергликемия^{1,7}, повышение концентрации пролактина в плазме крови¹⁶, снижение концентрации общего и свободного Т₄²⁰, снижение концентрации общего Т₃²⁰, повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ)²⁰;

нечасто – тромбоцитопения¹⁴, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)³, снижение концентрации свободного Т₃²⁰, гипонатриемия²⁹; удлинение интервала QT^{1,13};

редко – повышение активности креатинфосфокиназы¹⁵; агранулоцитоз²⁷.

Общие нарушения и реакции в месте введения

очень часто – синдром «отмены»^{1,10};

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

редко – злокачественный нейролептический синдром¹, гипотермия;

частота неизвестна – синдром «отмены» у новорожденных²⁸.

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 (≥ 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 α_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 ≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л) или глюкозы крови после приема пищи ≥ 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 ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,258$ ммоль/л) у пациентов ≥ 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 ≥ 240 мг/дл ($\geq 6,2064$ ммоль/л) у пациентов ≥ 18 лет или ≥ 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 ≥ 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 Т₄, свободного Т₄, общего Т₃, свободного Т₃ 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 ≥ 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 ≤ 13 г/дл у мужчин и ≤ 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 ≤ 13 г/дл у мужчин и ≤ 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 $\leq 3 \times 10^9$ /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».

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

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 и антихолинергические эффекты.

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 β -адренорецепторов может вызвать усиление гипотензии на фоне блокады α -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.

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

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 применение 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.

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.

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

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

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

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия при биполярном расстройстве связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, самоповреждения и суицида (событий, связанных с суицидом). Данный риск сохраняется до момента наступления выраженной ремиссии. Ввиду того, что до улучшения состояния пациента с начала лечения может пройти несколько недель или больше, пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением до наступления улучшения. По данным общепринятого клинического опыта, риск суицида может повыситься на ранних стадиях наступления ремиссии. Следует предупреждать

пациентов (особенно относящихся к группе повышенного риска суицида) и их попечителей о необходимости контроля клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, необычного изменения в поведении и необходимости немедленно обратиться к врачу в случае их появления. По данным клинических исследований у пациентов с депрессией при биполярном расстройстве риск развития событий, связанных с суицидом, составил 3,0 % (7/233) для кветиапина и 0 % (0/120) для плацебо у пациентов в возрасте 18-24 года; 1,8 % (19/1616) для кветиапина и 1,8 % (11/622) для плацебо для пациентов старше 25 лет.

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.

Проведенный FDA (Администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам, 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 0,8% как для кветиапина (76/9327), так и для плацебо (37/4845).

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

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

Синдром апноэ во сне

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

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 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.

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. Ортостатическая гипотензия и связанное с ней головокружение могут повышать риск случайной травмы (падения), особенно у пациентов пожилого возраста. Пациентам следует соблюдать осторожность до тех пор, пока они не адаптируются к данным потенциальным побочным эффектам. 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 пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства при приеме кветиапина по поводу депрессивных эпизодов по сравнению с плацебо (см. раздел «Побочное действие»).

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

Поздняя дискинезия

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

Злокачественный нейролептический синдром

На фоне приема антипсихотических препаратов, в том числе кветиапина, может развиваться злокачественный нейролептический синдром (см. раздел «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 $1,5 \times 10^9/\text{л}$).

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 или обострения сахарного диабета (в ряде случаев – с развитием кетоацидоза или комы, в том числе, с летальным исходом) у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе. Рекомендуются наблюдение за пациентами, получающими кветиапин и другие нейролептики, для выявления возможных симптомов гипергликемии, таких как полиурия (увеличение количества выделяемой мочи), полидипсия (патологически усиленная жажда), полифагия (повышенный аппетит) и слабость. Рекомендуются клиническое наблюдение за пациентами с сахарным диабетом, пациентами с факторами риска развития сахарного диабета (см. раздел «Побочное действие»). Следует регулярно контролировать массу тела.

Содержание липидов

На фоне приема кветиапина возможно повышение концентрации триглицеридов, холестерина и ЛПНП, а также снижение концентрации ЛПВП (см. раздел «Побочное действие»).

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.

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 гипомagneмией (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.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении кветиапина сообщалось о развитии тяжелых кожных нежелательных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которые являются потенциально угрожающими жизни нежелательными лекарственными реакциями. Тяжелые кожные нежелательные реакции обычно проявляются в виде комбинации следующих симптомов: обширная кожная сыпь или эксфолиативный дерматит, лихорадка, лимфаденопатия и потенциальная эозинофилия. При возникновении тяжелых кожных нежелательных реакций прием кветиапина следует прекратить.

Неправильное применение и злоупотребление препаратом

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

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.

Антихолинергические (мускариноподобные) эффекты

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

Нарушения со стороны печени

В случае развития желтухи прием препарата 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.

Венозная тромбоэмболия

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

Запор и непроходимость кишечника

Запор является фактором риска непроходимости кишечника. На фоне применения кветиапина отмечали развитие запора и непроходимости кишечника (см. раздел «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.

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.

Дополнительная информация

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, 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.

5, 10, 15, 20 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной светозащитной 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, 6 контурных ячейковых упаковок по 5 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 применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Производитель

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Адрес производства: г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «ВЕРТЕКС», Россия

199106, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, 24-линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс:

Представитель
АО «ВЕРТЕКС»



С. А. Копатько