

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного средства

Кветиамед

Торговое название: Кветиамед

Международное непатентованное название: Quetiapine

Описание:

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета (дозировка 25 мг).

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета с риской на одной из сторон. Таблетка может быть разделена на две равные половины (дозировка 200 мг).

Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активные вещества: кветиапин (в виде кветиапина фумарата) – 25,0 мг или 200,0 мг

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К 25, натрия крахмалгликолят (тип А), глицерола дибегенат, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Состав оболочки: Opadry II 31F34412 Pink, содержащий: лактозы моногидрат, гипромеллозу, титана диоксид (Е 171), макрогол 4000, железа оксид красный (дозировка 25 мг).

Opadry II OY-L-28900 White, содержащий: лактозы моногидрат, гипромеллозу, титана диоксид (Е 171), макрогол 4000 (дозировка 200 мг).

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Фармакотерапевтическая группа: Антипсихотические средства, диазепины, оксазепины и тиазепины и оксепины.

Код АТХ: N05AH04.

Фармакологические свойства

Механизм действия

Кветиапин является атипичным антипсихотическим препаратом. Кветиапин, также как и его активный метаболит норкветиапин, оказывает антагонистические эффекты на целый ряд рецепторов нейротрансмиттеров головного мозга.

Кветиапин и норкветиапин проявляют высокое сродство к серотониновым (5HT₂) и дофаминовым (D₁ и D₂) 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}-серотониновому рецептору, в то время как норкветиапин проявляет высокое сродство к обоим. Ингибирование переносчика норадреналина и частичный агонизм в отношении 5HT_{1A}-серотониновых рецепторов, проявляемые норкветиапином, могут обуславливать антидепрессивное действие препарата.

Кветиапин обладает также высоким сродством к гистаминергическим (H₁) и α₁-адренергическим рецепторам, более низким сродством к α₂-рецепторам и 5HT_{1A} рецепторам,

но не обладает заметным сродством к мускариновым холинергическим или бензодиазепиновым рецепторам.

Механизм действия кветиапина, как и других антипсихотических средств, неизвестен.

Антипсихотические и редкие экстрапирамидные эффекты вещества предположительно связаны с особенной комбинацией антагонистического действия на рецепторы.

Сонливость при действии кветиапина можно объяснить его высоким сродством к гистаминовым (H_1) рецепторам.

Аналогичным образом, ортостатическая гипотензия во время приема кветиапина может быть объяснена его высоким сродством к α_1 -адренергическим рецепторам.

Фармакодинамика

Активность кветиапина показана в тестах на антипсихотическое действие (например, в тесте условного избегания). Как в функциональных, так и в электрофизиологических исследованиях было установлено, что кветиапин блокирует эффект агонистов допамина, повышает концентрацию продуктов метаболизма допамина, что является нейрхимическим индексом блокады рецепторов D_2 .

Исследования на животных, предпринятые для выявления возможных экстрапирамидных симптомов, выявили атипичный профиль по сравнению с типичными антипсихотическими препаратами. Даже при длительном применении отсутствовало повышение чувствительности дофаминовых рецепторов D_2 . Очень слабую каталепсию отмечали при действии кветиапина при дозах, эффективно блокирующих дофаминовые D_2 -рецепторы. Кветиапин избирательно действует на мезолимбическую систему. Об этом свидетельствует свойство кветиапина избирательно снижать частоту разрядов мезолимбических нейронов $A10$, по сравнению с нигростриатными нейронами $A9$ (участвующими в моторной функции).

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

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

Клиническая эффективность

Шизофрения

Три плацебо-контролируемых исследования, в том числе исследование с применением широкого диапазона доз (от 75 до 750 мг в сутки) кветиапина, не выявили различий между группами кветиапина и плацебо по частоте экстрапирамидных симптомов или применения сопутствующих холинергических средств.

Клинические испытания показали, что кветиапин является эффективным средством лечения как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении. В сравнительных исследованиях кветиапин обнаружил активность, сравнимую с хлорпромазином, в одном исследовании, а также активность, сравнимую с галоперидолом, в двух других исследованиях.

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

Биполярные расстройства

В 4 плацебо-контролируемых клинических исследованиях определялась эффективность доз кветиапина до 800 мг/сутки в лечении биполярной мании. В двух из этих исследований кветиапин применялся в монотерапии, а в двух других - в качестве дополнительной терапии с литием или вальпроатом натрия/вальпроевой кислотой. Не было выявлено различий по частоте ЭПС или применения сопутствующих холинергических средств.

В клинических исследованиях было показано, что кветиапин как при монотерапии, так и в качестве дополнительного средства может эффективно применяться для лечения маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах. У пациентов, отвечавших на лечение кветиапином,

средняя доза препарата на последней неделе составляла 600 мг, и примерно у 85% пациентов, реагирующих на лечение, дозовый интервал составлял 400-800 мг/сутки.

В 4 клинических исследованиях пациентов с депрессией, сопровождающей биполярные расстройства типа I и II, с или без быстрого чередования эпизодов у 51% пациентов, получавших кветиапин, наблюдалось, по крайней мере, 50%-е улучшение по общей сумме баллов по шкале MADRS на 8-й неделе лечения, по сравнению с 37% пациентов группы плацебо. Антидепрессивный эффект был статистически достоверным на 8-м дне (на 1-й неделе). По сравнению с плацебо, в группе, получавшей кветиапин, было меньше маниакальных эпизодов, связанных с лечением. При продолжении лечения кветиапином (в среднем в течение 30 недель) антидепрессивный эффект сохранялся. Кветиапин понижал риск рецидивов изменения настроения (маниакального и депрессивного эпизодов) на 49%. Кветиапин превосходил плацебо по эффективности лечения симптомов тревожности, связанных с биполярной депрессией, что оценивалось по среднему изменению суммы баллов по шкале HAM-A на 8 неделе, по сравнению с исходным состоянием.

В одном долгосрочном исследовании (до 2 лет лечения кветиапином, период средней экспозиции - 191 день) по профилактике рецидивов у пациентов с маниакальными, депрессивными или смешанными эпизодами кветиапин превосходил плацебо по увеличению времени до наступления рецидива маниакальных, депрессивных или смешанных эпизодов у пациентов с биполярными расстройствами типа I. В группе, получавшей кветиапин, изменение настроения отмечалось в 91 случае (22,5%), по сравнению с 208 случаями (51,5%) группы плацебо и 95 случаями (26,1%) в группе, получавшей литий. У больных, реагирующих на исходное лечение кветиапином, сравнение эффективности продолжения терапии и перехода на литий, показало, что переход на препараты лития не увеличил времени до наступления нового рецидива изменений настроения.

В двух исследованиях профилактики рецидивов, в которых оценивалась эффективность комбинации кветиапина со стабилизаторами настроения у пациентов с маниакальными, депрессивными или смешанными эпизодами, было показано, что кветиапин, назначаемый в комбинации, был более эффективен, чем монотерапия стабилизаторами настроения с точки зрения увеличения времени до развития рецидива маниакальных, депрессивных или смешанных эпизодов. Риск развития рецидива уменьшился на 70%. Кветиапин назначался два раза в день в дозном интервале от 400 мг до 800 мг в комбинации с литием или вальпроатом.

Клиническая безопасность

В краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях шизофрении и биполярной мании совокупная частота ЭПС была схожей с таковой группы плацебо (шизофрения 7,8% для кветиапина и 8,0% для плацебо; биполярная мания 11,2% для кветиапина и 11,4% для плацебо). Более высокая частота развития ЭПС на фоне кветиапина, по сравнению с плацебо, в краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях наблюдалась у пациентов с большим депрессивным расстройством и биполярной депрессией. В краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях депрессии при биполярных расстройствах совокупная частота ЭПС составляла 8,9% для кветиапина и 3,8% для плацебо. В краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях большого депрессивного расстройства совокупная частота ЭПС составляла 5,4% для кветиапина (Сероквель XR) и 3,2% для плацебо. В краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях эффекта монотерапии у пожилых пациентов с большим депрессивным расстройством. Совокупная частота ЭПС составляла 9,0% для кветиапина (Сероквель XR) и 2,3% для плацебо. Как при биполярной депрессии, так и при больших депрессивных эпизодах, частота индивидуальных побочных реакций (акатизия, экстрапирамидальные расстройства, тремор, дискинезия, дистония, беспокойство, произвольные мышечные сокращения, психомоторная гиперактивность и ригидность мышц) не превышали 4% в любой группе исследования.

В краткосрочных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях с фиксированными дозами (от 50 мг/сутки до 800 мг/сутки) продолжительностью от 3 до 8 недель среднее уве-

личение массы тела у пациентов, получавших кветиапин, составляло от 0,8 кг (для дозы 50 мг/сут.) до 1,4 кг (для дозы 600 мг/сут.) (при дозе 800 мг/сутки увеличение массы тела было менее выраженным), по сравнению с 0,2 кг в группе плацебо. Увеличение массы тела более 7% у больных, получавших кветиапин, составляло от 5,3% (для дозы 50 мг/сут.) до 15,5% (для дозы 400 мг/сут.) (в дозах 600 мг/сутки и 800 мг/сутки увеличение массы тела было менее выраженным).

Более длительные клинические исследования по профилактике рецидивов имели открытый период, продолжительностью от 4 до 36 недель, во время которого пациенты получали кветиапин. После отмены кветиапина больные были рандомизированы в группы плацебо и кветиапина. У пациентов, рандомизированных в группу кветиапина, среднее увеличение массы тела в открытом периоде исследования составляло 2,56 кг, а к 48 неделе периода рандомизации среднее увеличение массы тела составляло 3,22 кг, по сравнению с открытым периодом. У пациентов, рандомизированных в группу плацебо, среднее увеличение массы тела в открытом периоде исследования составляло 2,39 кг, а к 48 неделе периода рандомизации среднее увеличение массы тела составляло 0,89 кг, по сравнению с открытым периодом.

В плацебо-контролируемых исследованиях пожилых пациентов с психозами обусловленными деменцией, частота цереброваскулярных побочных происшествий /100 пацентов-лет у пациентов, получавших кветиапин, не превышала таковую, наблюдавшуюся в группе плацебо.

Во всех краткосрочных клинических исследованиях с монотерапией у пациентов с количеством нейтрофилов в исходном состоянии $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ частота по крайней мере однократного эпизода понижения количества нейтрофилов до $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ составляла 1,8% у больных, получавших кветиапин, по сравнению с 1,3% в группе плацебо. Частота понижения количества нейтрофилов до интервала $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/\text{л}$ была сходной (0,2%) в группах кветиапина и плацебо.

Во всех клинических исследованиях (плацебо-контролируемых, открытых и исследований с активным компаратором) у пациентов с количеством нейтрофилов в исходном состоянии $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ частота, по крайней мере, однократного эпизода понижения количества нейтрофилов до $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ составляла 2,9%, а частота понижения количества нейтрофилов до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ составляла 0,21% у лиц, получавших кветиапин.

В кратковременных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях с фиксированными дозами применение кветиапина сопровождалось дозозависимым понижением уровня гормонов щитовидной железы. В кратковременных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях наблюдалась следующая частота развития потенциально клинически значимых изменений уровней гормонов щитовидной железы: общий T_4 : 3,4% для кветиапина и 0,6% для плацебо; свободный T_4 : 0,7% для кветиапина и 0,1% для плацебо; общий T_3 : 0,54% для кветиапина и 0,0% для плацебо; свободный T_3 : 0,2% для кветиапина и 0,0% для плацебо. Частота изменения уровней тиреотропного гормона составляла 3,2% для кветиапина и 2,7% для плацебо.

В кратковременных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях эффекта монотерапии кветиапина частота реципрокных изменений уровней гормонов T_3 и TSH с возможной клинической значимостью, составляла 0,0% для обеих групп кветиапина и плацебо, а для гормонов T_4 и TSH – 0,1% для кветиапина и 0,0% для плацебо. Такие изменения уровня гормонов щитовидной железы обычно не сопровождаются симптоматическим гипотиреозом. Понижение уровней общего и свободного T_4 было наиболее выраженным в течение первых шести недель лечения кветиапином, при долговременном лечении дальнейшего понижения не наблюдалось. Практически во всех случаях отмена кветиапина сопровождалась реверсным эффектом на уровни общего и свободного гормонов T_4 , вне зависимости от длительности лечения. У восьми пациентов, у которых определяли уровень TBG, его концентрация оставалась неизменной.

Катаракта, помутнение хрусталика

В клиническом исследовании по определению катарактогенного потенциала кветиапина (200-800 мг/день), по сравнению с рисперидоном (2-8 мг) у больных шизофренией или шизо-

аффективными расстройствами, процент пациентов с помутнением хрусталика в группе, получавшей кветиапин (4%), не превышал частоту, наблюдаемую у больных, получавших рisperидон (10%).

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

Эффективность и безопасность кветиапина исследовалась в 3-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании лечения мании (284 пациента из США в возрасте от 10 до 17 лет). Около 45% пациентов имели дополнительный диагноз СДВГ (синдром дефицита концентрации внимания с гиперактивностью /ADHD/). Кроме того, было проведено 6-недельное плацебо-контролируемое клиническое исследование лечения шизофрении (222 пациента в возрасте от 13 до 17 лет). В обоих исследованиях были исключены пациенты с известным отсутствием ответа на лечение кветиапином. Лечение кветиапином начиналось с дозы 50 мг/сутки и на второй день доза повышалась до 100 мг/сутки с последующим ее повышением по 100 мг/сутки за 2-3 приема в день до достижения целевых доз (мания 400-600 мг/сутки, шизофрения 400-800 мг/сутки).

В клиническом исследовании мании различия в LS средних изменений от исходного состояния по общему количеству баллов шкалы YMRS (активное вещество - плацебо) составляло -5,21 для кветиапина 400 мг/сутки и -6,56 для кветиапина 600 мг/сутки. Пропорция пациентов реагировавших на терапию (улучшение по шкале YMRS $\geq 50\%$), составляла 64% для больных, получавших 400 мг кветиапина в сутки, 58% для больных, получавших 600 мг кветиапина в сутки и 37% в группе плацебо.

В клиническом исследовании шизофрении различие в LS средних изменений от исходного состояния по общему количеству баллов шкалы PANSS (активное вещество - плацебо) составляло -8,16 для кветиапина 400 мг/сутки и -9,29 для кветиапина 800 мг/сутки. Ни низкая (400 мг), ни высокая (800 мг) доза кветиапина не имели преимуществ, по сравнению с плацебо, по проценту больных, реагирующих на терапию (что определялось как уменьшение баллов по шкале PANSS $\geq 30\%$). Как при мании, так и при шизофрении, при более высоких дозах препарата наблюдалось меньшее количество больных, реагирующих на лечение.

Отсутствуют данные по эффективности поддерживающей терапии или профилактике в данной возрастной группе.

Острые клинические испытания были продолжены открытыми исследованиями длительностью 26 недель (380 пациентов) с переменными дозами кветиапина от 400 мг/сутки до 800 мг/сутки, в результате которых были получены дополнительные данные по безопасности. У детей и подростков наблюдалось повышение артериального давления. Повышенный аппетит, экстрапирамидные симптомы и повышение уровня пролактина в сыворотке чаще отмечались у детей и подростков, чем у взрослых (см. раздел «Особые указания» и «Побочное действие»).

Экстрапирамидные симптомы

В кратковременных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях эффекта монотерапии кветиапина у подростков (в возрасте от 13 до 17 лет) с шизофренией агрегированная частота экстрапирамидных симптомов составляла 12,9% для кветиапина и 5,3% для плацебо, однако, частота индивидуальных побочных реакций (акатизия, тремор, экстрапирамидные нарушения, гипокинезия, беспокойство, психомоторная гиперактивность, ригидность мышц, дискинезия) не превышала 4,1% в обеих исследуемых группах.

В кратковременных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях эффекта монотерапии кветиапина у подростков (в возрасте от 13 до 17 лет) с биполярной манией агрегированная частота экстрапирамидных симптомов составляла 3,6% для кветиапина и 1,1% для плацебо.

В долговременном открытом исследовании шизофрении и биполярной мании агрегированная частота связанных с лечением ЭПС составляла 10%.

Увеличение массы тела

В кратковременных клинических исследованиях педиатрических пациентов (в возрасте от 10 до 17 лет) у 17% пациентов, получавших кветиапин, и у 2,5% пациентов группы плацебо

увеличение массы тела было $\geq 7\%$. При корригировании к нормальному росту в течение длительного времени, увеличение массы тела, по крайней мере, в 0,5 от стандартного отклонения индекса массы тела (BMI), по сравнению с исходным состоянием, рассматривалось как клинически значимое изменение. У 18,3% пациентов, получавших кветиапин в течение 26 недель, изменения массы тела соответствовали данному критерию.

Суицид/ суицидальные мысли и ухудшение клинического состояния

В кратковременном плацебо-контролируемом клиническом исследовании педиатрических пациентов с шизофренией частота событий, связанных с суицидом у больных младше 18 лет, составляла 1,4% (2/147) в группе кветиапина, и 1,3% (1/75) для группы плацебо. В кратковременном плацебо-контролируемом клиническом исследовании педиатрических пациентов с биполярной манией частота событий, связанных с суицидом у больных младше 18 лет, составляла 1,0% (2/193) в группе кветиапина, и 0% (0/90) для группы плацебо.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь кветиапин быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 1,5 ч.

Прием пищи оказывает незначительное влияние на биодоступность кветиапина.

В клиническом исследовании с применением нескольких доз у здоровых добровольцев с целью определения фармакокинетики кветиапина до и во время введения кетоконазола, одновременное введение с кетоконазолом приводило к увеличению средних величины C_{max} и AUC кветиапина соответственно на 235% и 522% с соответствующим 84%-ным снижением среднего клиренса из плазмы крови. Время полувыведения ($T_{1/2}$) кветиапина увеличивалось с 2,5 до 6,8 часов, но средняя величина t_{max} не изменялась.

Клинические исследования показали, что кветиапин эффективен при приеме два раза в день. Несмотря на то, что время полувыведения кветиапина составляет примерно 7 часов, данные позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) показывают, что занятость 5HT₂ и D₂-рецепторов поддерживается до 12 часов после однократного введения кветиапина.

Распределение

Кветиапин широко распределяется в организме; его кажущийся объем распределения 10 ± 4 л/кг. В терапевтических концентрациях 83% количества препарата связано с белками плазмы крови.

In vitro кветиапин не влияет на связывание варфарина или бензодиазепина сывороточным альбумином человека. В свою очередь, ни варфарин, ни бензодиазепины не изменяют связывание кветиапина.

Биотрансформация

Кветиапин в значительной степени метаболизируется в печени; основными путями его биотрансформации являются сульфоокисление и окисление.

После введения кветиапина с радиоактивной меткой количество исходного неизмененного вещества составляло менее 5% всего относящегося к препарату материала в моче и кале. Исследования *In vitro* показали, что основным ферментом метаболизма кветиапина, опосредованного цитохромом P450, является CYP3A4. Норкветиапин, в основном, формируется и выводится с помощью фермента CYP3A4.

В равновесном состоянии концентрация активного метаболита норкветиапина составляет 35% от концентрации кветиапина.

Установлено, что кветиапин и некоторые его метаболиты, в том числе и норкветиапин, являются слабыми ингибиторами изоферментов цитохрома P450 у человека (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4), но только в концентрациях, не менее чем в 5 - 50 раз превосходящих концентрации, наблюдаемые после приема обычных эффективных доз у человека (300 - 800 мг в сутки). На основании исследований *in vitro* представляется маловероятным, что совместное применение кветиапина с другими лекарственными средствами приведет к клинически значимому лекарствен-

ному подавлению метаболизма другого препарата, опосредованного цитохромом P450. Экспериментальные данные показывают, что кветиапин способен индуцировать ферменты цитохрома P450. Однако в клиническом исследовании по специфическому взаимодействию, проведенном на пациентах с психотическими состояниями, получавших кветиапин, не было установлено повышения активности цитохрома P450.

Выведение

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

После приема внутрь однократной дозы ^{14}C -меченого кветиапина менее 5% введенного количества выделяется в неизменном виде; это свидетельствует о глубоком метаболизме вещества. Примерно 73% радиоактивности выводится с мочой и 21% с калом.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика кветиапина и норкветиапина линейна в терапевтическом диапазоне доз и не имеет существенных половых или расовых различий.

Особенности у различных групп пациентов

Пожилые

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

Пациенты с почечной недостаточностью

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$) средний клиренс кветиапина из плазмы крови снижен примерно на 25%, однако индивидуальный клиренс варьируется в рамках интервала, характерного для здоровых лиц. Отношение средних молярных дозовых фракций кветиапина к активному метаболиту норкветиапину в моче составляет <5%.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациенты с печеночной недостаточностью (стабильный алкогольный цирроз), по сравнению со здоровыми испытуемыми, имели на 25% сниженный клиренс кветиапина после перорального введения. Так как кветиапин подвергается интенсивному метаболизму в печени, у больных с нарушениями функции печени ожидается повышение уровня кветиапина в плазме. У таких пациентов может возникнуть необходимость уменьшения дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

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

Доклинические исследования безопасности

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

У крыс наблюдалось отложение пигмента в щитовидной железе. У игрунковых обезьян обнаружена фолликулярно-клеточная гипертрофия щитовидной железы, снижение уровня T_3 плазмы, снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов и лейкоцитов. У собак зарегистрированы случаи помутнения хрусталика и катаракты.

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

Показания к применению

Лечение шизофрении.

Лечение биполярного расстройства:

- для лечения умеренных и тяжелых маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве;
- для лечения больших депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве;
- для предотвращения повторения маниакальных или депрессивных у пациентов с биполярными расстройствами, у которых при лечении эпизодов был отмечен эффект при применении кветиапина.

Способ применения и дозы

Дозирование лекарственного средства зависит от показания к применению. Следует точно информировать пациента о дозах препарата в соответствии с его заболеванием.

Кветиапин можно принимать во время или независимо от еды.

Взрослые:

Лечение шизофрении

Для лечения шизофрении лекарственное средство следует принимать 2 раза в день. Суммарная суточная доза в первые 4 дня терапии составляет 50 мг (1-й день), 100 мг (2-й день), 200 мг (3-й день) и 300 мг (4-й день).

Начиная с 4-го дня рекомендуемая эффективная суточная доза препарата составляет 300 – 450 мг.

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

Лечение маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве.

Для лечения острых маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве лекарственное средство следует принимать 2 раза в день. Суточная доза в первые 4 дня терапии составляет 100 мг (1-й день), 200 мг (2-й день), 300 мг (3-й день) и 400 мг (4-й день). Дальнейший подбор дозы до 800 мг в сутки к 6-му дню возможен с повышением не более чем по 200 мг в сутки. В зависимости от клинической реакции и переносимости у каждого пациента, дозу можно уточнить в пределах от 200 мг до 800 мг в сутки. Обычная эффективная доза находится в пределах от 400 до 800 мг в сутки.

Лечение больших депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве.

Таблетки следует принимать один раз в день, перед сном.

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

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

В зависимости от клинической реакции и переносимости у каждого пациента, дозу можно повысить до 600 мг в сутки. Антидепрессивный эффект отмечался в дозовом интервале от 300 мг до 600 мг, однако дальнейший краткосрочный благоприятный эффект при приеме 600 мг в сутки не наблюдался.

Дозы больше чем 300 мг для лечения депрессии биполярных расстройств могут назначаться только врачом, имеющим опыт в лечении биполярных расстройств. Клинические испытания показали, что у некоторых пациентов, в зависимости от переносимости, доза может быть снижена до 200 мг.

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

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

Пожилые пациенты:

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

Пожилым пациентам рекомендуется сначала назначить 25 мг в день, а затем повышать дозу по 25 - 50 мг в день до достижения эффективной дозы, которая обычно ниже, чем у более молодых пациентов.

Как показано в одном клиническом исследовании, клиренс кветиапина из плазмы крови при пероральном введении может снижаться на 30 - 50% у пациентов в возрасте 65 лет и старше, что иногда может потребовать изменения дозы таким пациентам.

У пациентов старше 65 лет эффективность и безопасность препарата при лечении депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве не исследовалась.

Для ослабленных или предрасположенных к гипотензивным реакциям пациентов рекомендуется более медленный подбор дозы и сниженные дозы препарата, как и для пожилых пациентов.

Дети и подростки:

Кветиапин не показан детям и подросткам младше 18 лет, за отсутствием данных, подтверждающих возможность применения кветиапина в этой возрастной группе. Данные клинических исследований с контролем плацебо приводятся в разделах «Фармакологические свойства», «Особые указания», «Побочное действие».

Нарушение функции почек:

Нет необходимости изменять дозу кветиапина у этих пациентов.

Нарушение функции печени:

Кветиапин в значительной степени метаболизируется в печени. Поэтому при диагностированном нарушении функции печени кветиапин следует применять с осторожностью, особенно в начале курса лечения. Может возникнуть необходимость изменения дозы препарата.

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

Побочное действие

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

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

Нежелательные явления, наблюдаемые при использовании кветиапина и классифицированные по частоте и системно-органным классам: очень частые (>1/10); частые (<1/10 и >1/100); нечастые (<1/100 и >1/1000); редкие (<1/1000); очень редкие (<1/10,000).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - понижение уровня гемоглобина²³; часто - лейкопения^{1,29}, уменьшение количества нейтрофилов, повышение количества эозинофилов²⁸; нечасто - тромбоцитопения, анемия, понижение количества тромбоцитов¹⁴; редко - агранулоцитоз²⁷; очень редко - нейтропения¹.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - гиперчувствительность (в том числе кожные аллергические реакции); очень редко - анафилактическая реакция⁶.

Нарушения со стороны эндокринной системы: часто - гиперпролактинемия¹⁶, понижение уровня общего Т₄²⁵, понижение уровня свободного Т₄²⁵, понижение уровня общего Т₃²⁵, повышение тиреотропного гормона²⁵; нечасто - понижение уровня свободного Т₃²⁵, недостаточность функции щитовидной железы²²; очень редко - ненормальная секреция антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - повышение уровня триглицеридов сыворотки^{17,31}, повышение уровня общего холестерина (в основном ЛПНП)^{12,31}, понижение холестерина ЛПВП^{18,31}, увеличение массы тела^{9,31}, часто - повышенный аппетит, повышение уровня глюкозы крови до гипергликемического^{7,31} уровня^{7,31}; нечасто - гипонатриемия²⁰, сахарный диабет^{1,5,6}; редко - метаболический синдром³⁰.

Нарушения психики: часто - ненормальные сновидения и кошмары, суицидальные идеи и суицидальное поведение²¹; редко - сомнамбулизм и другие подобные реакции как, например, разговор во сне и связанные со сном расстройства пищевого поведения.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головокружение^{4,17}, сонливость^{2,17}, головная боль; часто - экстрапирамидные расстройства^{1,13}, дизартрия, обмороки^{4,17}; нечасто - эпилептические припадки¹, синдром беспокойных ног (Restless Leg Syndrome, RLS), поздняя дискинезия^{1,6}.

Нарушения со стороны органа зрения: часто - нечеткость зрения.

Нарушения со стороны сердца: часто - тахикардия⁴, сердцебиение²⁴; нечасто - удлинение интервала QT^{1,13,19}, брадикардия³³.

Нарушения со стороны сосудов: часто - ортостатическая гипотензия^{4,17}; редко - венозный тромбоз¹.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто: одышка²²; редко - ринит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - сухость во рту; часто - запор, диспепсия, рвота²⁶, нечасто - дисфагия⁸.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто: повышение трансаминаз в сыворотке (АЛТ и АСТ)³, повышение уровня гамма-ГТ³, редко - желтуха⁶, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко - ангионевротический отек⁶, синдром Стивенса-Джонсона⁶, частота неизвестна - токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень редкие - рабдомиолиз.

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния: частота неизвестна - симптомы отмены препарата у новорожденных³².

Нарушения со стороны репродуктивных органов и молочных желез: нечасто - нарушение половой функции, редко - приапизм, галакторея, набухание молочной желез, нарушение менструального цикла.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень частые - симптомы отмены препарата^{1,10}; часто - легкая астения, периферические отеки, раздражительность, повышение температуры; редко - злокачественный нейролептический синдром¹, гипотермия.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: редко - повышение уровня креатин-фосфокиназы крови¹⁵.

(1) См. раздел «Особые указания».

(2) Возможна сонливость, особенно на протяжении первых двух недель курса лечения, которая обычно проходит при продолжении применения кветиапина.

- (3) У некоторых пациентов во время применения кветиапина отмечены бессимптомные повышения сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ) или гамма-ГТ (повышение в три раза превосходящее верхнюю границу нормы). Эти повышения обычно проходили при продолжении лечения кветиапином.
- (4) Как и другие антипсихотические средства с альфа-1-адреноблокирующей активностью, кветиапин может вызвать ортостатическую гипотензию с головокружением, тахикардией и (у некоторых пациентов) обмороками, особенно в начальном периоде подбора дозы (см. раздел «Особые указания»).
- (5) В очень редких случаях во время приема кветиапина отмечено ухудшение течения ранее существовавшего диабета.
- (6) Определение частоты этих побочных реакций основано на постмаркетинговых данных.
- (7) Уровень глюкозы крови натощак ≥ 126 мг/100 мл ($\geq 7,0$ ммоль/л) или уровень глюкозы не натощак ≥ 200 мг/100 мл ($\geq 11,1$ ммоль/л) хотя бы один раз.
- (8) Повышение частоты развития дисфагии на фоне кветиапина, по сравнению с плацебо, наблюдался только в клинических исследованиях биполярных расстройств в фазе депрессии.
- (9) Увеличение веса тела $> 7\%$, по сравнению с исходным состоянием преимущественно наблюдается у взрослых на первых неделях лечения.
- (10) По ходу плацебо-контролируемых клинических исследований монотерапии кветиапином наиболее часто наблюдались следующие симптомы отмены: бессонница, тошнота, головная боль, понос, рвота, головокружение, раздражительность. Частота симптомов спустя одну неделю после отмены препарата резко понижалась.
- (11) Хотя бы один раз определялся уровень триглицеридов ≥ 200 мг/100 мл ($\geq 2,258$ ммоль/л) у пациентов в возрасте 18 лет и старше или ≥ 150 мг/100 мл ($\geq 1,69$ ммоль/л) у пациентов младше 18 лет.
- (12) Очень часто определялся уровень холестерина ≥ 240 мг/100 мл ($\geq 6,2064$ ммоль/л) у пациентов в возрасте 18 лет и старше или ≥ 200 мг/100 мл ($\geq 5,172$ ммоль/л) у пациентов младше 18 лет. Очень часто определялся уровень холестерина ЛПНП ≥ 30 мг/100 мл ($\geq 0,769$ ммоль/л). У пациентов с такими повышенными уровнями холестерина среднее изменение составляло 41.7 мг/100 мл ($\geq 1,07$ ммоль/л).
- (13) см. нижеприведенный текст.
- (14) Количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л хотя бы один раз.
- (15) Основано на сообщениях о побочных реакциях в клинических исследованиях о повышении уровня креатин-фосфокиназы, не связанным со злокачественным нейролептическим синдромом.
- (16) Уровень пролактина, определяемый в любой момент у пациентов старше 18 лет: > 20 мкг/л ($> 869,56$ пмоль/л) у мужчин и > 30 мкг/л ($> 1304,34$ пмоль/л) у женщин.
- (17) может привести к падениям.
- (18) Уровень холестерина ЛПВП: < 40 мг/100 мл ($1,025$ ммоль/л) у мужчин и < 50 мг/100 мл ($1,282$ ммоль/л) у женщин в любой момент.
- (19) Количество пациентов, у которых отмечалось удлинение интервала QTc, со значений < 450 мсек до значений ≥ 450 мсек с увеличением ≥ 30 мсек. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях с кветиапином изменение количества больных с клинически значимым удлинением интервала QT и средняя степень этих изменений не отличались в группах больных, получавших кветиапин или плацебо.

- (20) Изменение со значений > 132 ммоль/л до значений ≤ 132 ммоль/л хотя бы один раз
- (21) Имеются отчеты о развитии суицидальных идей и суицидального поведения во время лечения кветиапином или вскоре после его отмены (см. разделы «Особые указания» и «Фармакодинамика»).
- (22) См. раздел «Фармакодинамика».
- (23) Понижение уровня гемоглобина до ≤ 13 г/100 мл (8,07 ммоль/л) у мужчин и ≤ 12 г/100 мл (7,45 ммоль/л) у женщин хотя бы один раз наблюдалось у 11% пациентов, получавших кветиапин в клинических исследованиях, в том числе и в их продолжениях открытого типа. Среднее максимальное понижение уровня гемоглобина у этих пациентов в любой период времени составляло -1,50 г/100мл.
- (24) Часто наблюдалось при существующей тахикардии, головокружениях, ортостатической гипотонии и/или заболеваниях сердца/дыхательной системы
- (25) На основании изменений, по отношению к исходному уровню, до величин, имеющих потенциальную клиническую значимость в любой момент после исходного состояния, во всех клинических исследованиях. Изменение уровней гормона щитовидной железы (общего T_4 и свободного T_4 , а также общего T_3 и свободного T_3) определялось как $< 0,8 X$ нижний лимит нормы (LLN) (ммоль/л), а изменения тиреотропного гормона - как > 5 мМежд.Ед./л. в любой момент времени.
- (26) На основании повышенной частоты рвоты у пожилых пациентов (≥ 65 лет).
- (27) Изменение количества нейтрофилов от $\geq 1,5 \times 10^9$ /л в исходном состоянии до $< 0,5 \times 10^9$ /л в любой момент лечения.
- (28) На основании изменений, по отношению к исходному уровню, до величин, имеющих потенциальную клиническую значимость в любой момент после исходного состояния, во всех клинических исследованиях. Изменение количества эозинофилов определяется как $> 1 \times 10^9$ клеток/л в любой момент лечения.
- (29) На основании изменений, по отношению к исходному уровню, до величин, имеющих потенциальную клиническую значимость в любой момент после исходного состояния, во всех клинических исследованиях. Изменение количества лейкоцитов определяется как $\leq 3 \times 10^9$ клеток/л в любой момент лечения.
- (30) На основании отчетов по побочным реакциям, связанным с метаболическим синдромом, на основании всех клинических исследований с кветиапином.
- (31) Ухудшение более, чем одного из следующих метаболических факторов: масса тела, глюкоза крови и липиды в клинических исследованиях.
- (32) См. раздел «Применение в период беременности и лактации».
- (33) Может развиваться в начале или вскоре после лечения и может быть обусловлено гипотензией и/или синкопой. Частота основана на отчетах о побочных реакциях брадикардии и сходных событий во всех клинических исследований с кветиапином.

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

Дети и подростки (от 10 до 17 лет)

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

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - повышение аппетита.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: очень часто - повышение уровня пролактина¹, повышение артериального давления².

Нарушение со стороны нервной системы: очень часто - экстрапирамидные симптомы³

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - раздражительность⁴.

(1) Уровень пролактина, определяемый в любой момент у пациентов младше 18 лет: >20 мкг/л (> 869,56 пмоль/л) у мальчиков и >26 мкг/л (> 1130,428 пмоль/л) у девочек.

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

(3) См. раздел «Фармакодинамика».

(4) Примечание: частота соответствует частоте у взрослых, но раздражительность может иметь различные клинические проявления у детей и подростков по сравнению со взрослыми.

При появлении перечисленных побочных реакций, а также реакции, не указанной в инструкции, необходимо обратиться к врачу.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Одновременный прием ингибиторов цитохрома P450 3A4, например, ингибиторов ВИЧ-протеазы, азоловых противогрибковых препаратов, эритромицина, кларитромицина и нефазодона (см. также разделы «Фармакокинетика», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Передозировка

Симптомы передозировки, обычно, связаны с усилением известных фармакологических эффектов препарата, т.е. сонливости, седативного эффекта, тахикардии, гипотензии и антихолинергических эффектов.

Передозировка может привести к удлинению сегмента QT, судорогам, эпилептическому статусу, рабдомиолизу, угнетению дыхания, задержке мочеиспускания, спутанности сознания, делирию и/или возбуждению, коме и смерти. У пациентов с имеющимися тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями риск развития эффектов передозировки может повышаться (см. раздел «Особые указания»).

Лечение при передозировке:

Специфический антидот отсутствует. При тяжелой интоксикации следует всегда учитывать возможность одновременного приема пациентом нескольких препаратов. Рекомендуется интенсивная терапия, в том числе обеспечение проходимости дыхательных путей пациента, обеспечение достаточной оксигенации и вентиляции, мониторинг и поддержка сердечно-сосудистой системы.

Основываясь на литературных данных, пациентам с делирием и возбуждением и явным антихолинергическим синдромом можно назначать физостигмин, 1-2 мг (при непрерывном контроле ЭКГ). Это не рекомендуется в качестве стандартного лечения из-за потенциального отрицательного влияния физостигмина на сердечную проводимость. Физостигмин может использоваться, если нет никаких аберраций ЭКГ.

Не использовать физостигмин в случае аритмий, любой степени блокады сердца или расширения комплекса QRS.

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

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

Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг следует продолжать до выздоровления пациента.

Особые указания

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

Дети и подростки в возрасте от 10 до 17 лет

Кветиапин не рекомендуется детям и подросткам младше 18 лет из-за отсутствия данных, подтверждающих возможность применения кветиапина в этой возрастной группе. В клинических исследованиях с кветиапином было установлено, что кроме известного профиля безопасности, установленного у взрослых (см. раздел «Побочное действие»), некоторые побочные эффекты встречались с более высокой частотой у детей и подростков, по сравнению со взрослыми пациентами (повышенный аппетит, повышение уровня пролактина в сыворотке и экстрапирамидные симптомы), а один побочный эффект ранее не наблюдался в клинических исследованиях у взрослых (повышение артериального давления). У детей и подростков также отмечались изменения результатов анализа функции щитовидной железы.

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

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

Суицид, суицидальные мысли или ухудшение клинического состояния

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

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

Другие психические расстройства, при которых назначается кветиапин, могут также повышать риск суицида. Более того, эти расстройства могут быть коморбидными с большим депрессивным эпизодом. Таким образом, при лечении пациентов с другими психиатрическими расстройствами следует соблюдать такие же меры предосторожности, как и при лечении больных с большим депрессивным эпизодом.

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

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

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

Метаболический риск

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

Экстрапирамидные расстройства

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях лечения депрессивных эпизодов при биполярных расстройствах частота развития экстрапирамидных симптомов в группе, получавшей кветиапин была выше, чем в группе плацебо (см. раздел «Побочное действие»).

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

Поздняя дискинезия

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

В случае возникновения признаков и симптомов поздней дискинезии следует рассмотреть возможность снижения дозы или отмены препарата. Симптомы поздней дискинезии могут усиливаться или впервые развиваться после отмены препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Сонливость

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

Ортостатическая гипотензия

Кветиапин может вызвать ортостатическую гипотензию и связанное с ней головокружение (см. раздел «Побочное действие»), особенно на начальном этапе подбора дозы; это чаще происходит у пожилых, чем у молодых пациентов. Это может повысить риск случайных падений, особенно у пожилых пациентов, по сравнению с более молодыми. Больным с сердечнососудистыми заболеваниями рекомендуется понижение дозы или более плавный индивидуальный подбор дозы. Таким образом, пациентам рекомендуется соблюдать осторожность, прежде чем они установят действие препарата на свой организм.

Синдром ночного апноэ

У пациентов, получающих кветиапин, сообщалось о развитии синдрома ночного апноэ. Лекарственное средство следует применять с осторожностью у пациентов, одновременно получающих препараты, угнетающие ЦНС, или имеющих в анамнезе случаи или факторы риска развития синдрома ночного апноэ, такие как повышенная масса тела / ожирение, мужской пол.

Судорожные припадки

В контролируемых клинических исследованиях не обнаружено различий в частоте судорог у пациентов, получающих кветиапин или плацебо. Как и другие антипсихотические препараты, требуется осторожность при лечении пациентов, имеющих эпилептические припадки в анамне-

зе, либо при состояниях, потенциально понижающих порог судорожной готовности (см. раздел «Побочное действие»).

Злокачественный нейролептический синдром (ЗМС)

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

Тяжелая нейтропения и агранулоцитоз

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

Следует предполагать нейтропению у пациентов с инфекцией и лихорадкой, особенно в отсутствие очевидных предрасполагающих факторов, и проводить соответствующее лечение. Пациентам следует советовать немедленно сообщать о появлении признаков/симптомов, сопутствующих агранулоцитозу или инфекции (таких как лихорадка, слабость, сонливость, боль в горле) в любое время в течение лечения кветиапином. У таких пациентов следует срочно оценить число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов.

Антихолинергические (мускариновые) эффекты

Норкветиапин (активный метаболит кветиапина) ослабляет выраженное сродство к нескольким подтипам мускариновых рецепторов. Это способствует развитию нежелательных реакций, связанных с антихолинергическими эффектами, при применении кветиапина в рекомендованных дозах совместно с другими препаратами, обладающими антихолинергической активностью, и на фоне передозировки. Кветиапин следует применять с осторожностью у пациентов, одновременно получающих другие препараты с антихолинергическим действием или имеющих в период лечения кветиапином или в анамнезе задержку мочи, клинически значимую гипертрофию предстательной железы, кишечную непроходимость (или подобные состояния), повышенное внутриглазное давление или закрытоугольную глаукому. Взаимодействия (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами")

Взаимодействия (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)

Применение кветиапина одновременно с сильным индуктором печеночных ферментов, например, карбамазепином или фенитоином, значительно снижает концентрации кветиапина в плазме крови, что может повлиять на эффективность лечения этим препаратом. У пациентов, получающих индукторы печеночных ферментов, начало использования кветиапина возможно только в том случае, когда врач сочтет, что полезные эффекты кветиапина перевешивают риск отмены индуктора печеночных ферментов. Важно, чтобы любое изменение дозировки индуктора было постепенным, и при необходимости его следует заменять неиндуцирующим препаратом, например, вальпроатом натрия.

Масса тела

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

Гипергликемия

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

Липиды

В клинических исследованиях с кветиапином наблюдалось повышение уровня триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП, а также понижение ЛПВП (см. раздел «Побочное действие»). Следует применять соответствующие меры для лечения изменений липидного профиля.

Удлинение интервала QT

В клинических испытаниях, в ходе которых препарат использовался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, применение кветиапина не было связано с постоянным удлинением интервала QT. Однако, в постмаркетинговых исследованиях удлинение интервала QT наблюдалось в терапевтических дозах (см. раздел «Побочное действие») и при передозировке (см. раздел «Передозировка»). Так же, как и при назначении других антипсихотических препаратов, следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, при сочетании кветиапина с препаратами которые увеличивают интервал QT (включая другие антипсихотические препараты), особенно у пожилых пациентов, пациентов с врожденным удлинением QT синдромом, сердечной недостаточностью, сердечной гипертрофией, гипокалиемией, гипомагниемией и у пациентов, у которых в семейном анамнезе наблюдалось удлинение интервала QT.

Кардиомиопатия и миокардит

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

Реакции внезапной отмены

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

Пожилые пациенты с психозом, связанным с деменцией

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

Приблизительно 3-кратное повышение риска нежелательных явлений в мозговом кровообращении отмечено в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях в популяции с деменцией в случае применения некоторых атипичных антипсихотиков. Механизм такого повышения риска неизвестен. Повышенный риск нельзя исключить также и в случае применения других антипсихотиков или в других популяциях пациентов. В плацебо-контролируемых ис-

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

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

Однако в двух 10-недельных плацебо-контролируемых исследованиях кветиапина в той же популяции пациентов (n=710; средний возраст 85 года, в пределах 56-99 лет) смертность в группе, получавшей кветиапин, составила 5,5% против 3,2% в группе плацебо. В этих исследованиях пациенты умирали от многих причин, которые можно было предвидеть в данной популяции. Эти данные не позволяют установить причинную связь между применением кветиапина и смертью у пожилых пациентов с деменцией.

Дисфагия

При применении кветиапина наблюдались дисфагия (см. раздел «Побочное действие») и аспирация. Несмотря на то, что причинная связь с развитием аспирационной пневмонии не установлена, при применении лекарственного средства следует соблюдать осторожность у пациентов, относящихся к группе риска развития аспирационной пневмонии.

Запор и непроходимость кишечника

Запор является фактором риска непроходимости кишечника. На фоне применения кветиапина отмечали развитие запора и непроходимости кишечника (см. раздел «Побочное действие»), включая случаи с летальным исходом у пациентов группы высокого риска непроходимости кишечника, в том числе получающих множественные сопутствующие препараты, которые снижают моторику кишечника, даже при отсутствии жалоб на запор.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

Случаи ВТЭ наблюдались при применении антипсихотических препаратов. В связи с тем, что больные, получающие антипсихотики, часто имеют приобретенные факторы риска ВТЭ, их следует выявлять до и во время лечения препаратом Кветиамед.

Панкреатит

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

Дополнительная информация

Имеется немного данных о введении кветиапина в сочетании с дивалпроексом или литием при умеренных или тяжелых эпизодах мании. Однако комбинированная терапия хорошо переносилась (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакодинамика»). Эти данные выявили аддитивный эффект на 3-й неделе.

Непереносимость лактозы

Так как Кветиамед содержит лактозы моногидрат, то этот препарат не следует назначать пациентам с редкими наследственными нарушениями толерантности к галактозе, наследственным дефицитом лактозы сами или синдромом невоссасывания глюкозы-галактозы.

Неправильное использование и злоупотребление

Сообщалось о случаях неправильного использования и злоупотребления. С осторожностью назначать кветиапин пациентам с злоупотреблением алкоголем и наркотиками в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кветиапина и других препаратов с антихолинергическим (мускариновым) эффектом (см. раздел "Особые указания").

Изофермент CYP3A4 является ключевым ферментом, принимающим участие в цитохром P450-опосредованном метаболизме кветиапина. В исследовании с участием здоровых добровольцев одновременное применение кветиапина в дозе 25 мг и кетоконазола (ингибитор CYP3A4) приводило к 5-8-кратному увеличению AUC кветиапина. Совместное применение кветиапина с ингибиторами CYP3A4 противопоказано.

В период лечения не рекомендуется принимать кветиапин одновременно с грейпфрутовым соком.

У пациентов в испытании с многократным приемом кветиапина, направленном на оценку его фармакокинетики, принимаемого до и во время терапии карбамазепином (известный индуктор печеночных ферментов), совместный прием с карбамазепином значительно увеличивал клиренс кветиапина. Такое увеличение клиренса уменьшало системное воздействие кветиапина (оцениваемое по AUC) в среднем до 13 % от воздействия кветиапина, принимаемого отдельно; однако у некоторых пациентов наблюдался более выраженный эффект. В результате этого взаимодействия может наблюдаться снижение концентрации кветиапина в плазме крови, что может повлиять на эффективность терапии. Одновременное назначение кветиапина с другим индуктором микросомальных ферментов печени (фенитоином) может привести к выраженному повышению клиренса кветиапина на 450 %, при необходимости данный препарат можно заменить препаратом, не являющимся индуктором (например, вальпроатом натрия) (см. раздел «Особые указания»).

Фармакокинетика кветиапина несущественно изменяется при одновременном назначении антидепрессантов - имипрамина (известного ингибитора CYP2D6) или флуоксетина (ингибитора CYP3A4 и CYP2D6).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном назначении с антипсихотическими препаратами, рисперидоном или галоперидолом. Совместное применение кветиапина и тиоридазина приводило к увеличению клиренса кветиапина приблизительно на 70 %.

Фармакокинетика кветиапина не изменяется при одновременном применении циметидина, являющегося ингибитором цитохрома P450.

Фармакокинетика препаратов лития не изменяется при одновременном приеме с кветиапином.

Фармакокинетика вальпроата натрия и кветиапина не изменялась клинически значимо при одновременном назначении.

При использовании кветиапина совместно с лекарственными препаратами, применение которых связано с нарушением электролитного баланса или увеличением интервала QT, следует соблюдать осторожность.

Сообщалось о ложноположительных реакциях при ферментном иммуноанализе на метадон и трициклические антидепрессанты у пациентов, принимавших кветиапин. Рекомендуется подтверждение сомнительных результатов скринингового иммуноанализа с помощью соответствующих хроматографических методов.

Применение во время беременности и лактации

Беременность

Безопасность и эффективность применения кветиапина в период беременности не установлены. На основании имеющихся данных нельзя вывести определенное заключение о токсичности кветиапина в первом триместре беременности, однако исследования на животных показали наличие у препарата репродуктивной токсичности. Новорожденные, которые подвергались

воздействию нейролептиков (включая кветиапин) в течение третьего триместра беременности, входят в группу риска развития нежелательных реакций, включая экстрапирамидные явления и/или симптомы отмены, выраженность и длительность которых после рождения могут различаться. Имеются несколько сообщений о проявлении возбуждения, гипертонии, гипотонии, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома новорожденных и расстройстве приема пищи.

Лекарственное средство не следует применять при беременности, за исключением случаев, когда это оправдано тщательным анализом пользы и возможного риска.

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

Период грудного вскармливания:

Сделанные на основании очень ограниченных данных из опубликованных сообщений, касающихся выделения кветиапина в грудное молоко у человека, выводы о выделении кветиапина в терапевтических дозах являются противоречивыми. Степень выделения кветиапина с женским молоком неизвестна, поэтому при необходимости применения кветиапина в период лактации необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

Условия хранения

Не требует особых условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

Таблетки 25 мг: по 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 2 или 4 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Таблетки 200 мг: по 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 3 или 6 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Отпуск из аптек

По рецепту врача.

Производитель

Иностранное производственное унитарное предприятие «Мед-интерпласт»,
222603, Республика Беларусь, г. Несвиж, ул. Ленинская, 115, каб. 204.