

Состав

действующее вещество: кветиапин;

1 таблетка содержит кветиапина фумарата в пересчете на 100% сухое вещество кветиапин 25 мг, 100 мг или 200 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, кальция гидрофосфат дигидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала, повидон, магния стеарат; оболочка: Opadry II White (Кветирон 25 Кветирон 200) (полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид (E 171)), Opadry II Yellow (Кветирон 100) (полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид (E 171), хинолин желтый (E 104), железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

Кветирон 200: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с чертой.

Фармакотерапевтическая группа

Антипсихотические средства. Код АТХ N05A H04.

Фармакодинамика

Механизм действия.

Кветиапин - атипичное антипсихотическое средство. Кветиапин и активный метаболит норкветиапин взаимодействуют с различными типами нейромедиаторных рецепторов. Кветиапин и норкветиапин имеют высокую селективность к рецепторам серотонина (5-HT₂) и рецепторам допамина D₁ и D₂ в головном мозге.

Именно эта комбинация рецепторного антагонизма с большей селективностью к 5-HT₂ рецепторов в отношении рецепторов D₂ считается способствующей клиническим антипсихотическим эффектам и низкой склонности к экстрапирамидным побочным симптомам препарата Кветирон сравнению с типичными антипсихотическими препаратами. Кветиапин и норкветиапин также имеют высокое сродство с гистаминергическими и α ₁-адренорецепторами рецепторами, но меньшее сродство с α ₂-адренорецепторами и серотониновыми 5-HT_{1A}-рецепторами.

Кветиапин не имеет родства с холинергическими мускариновыми рецепторами или бензодиазепиновыми рецепторами, тогда как норкветиапин имеет умеренное или высокое родство до нескольких подтипов мускариновых рецепторов, может объяснять антихолинергические (мускариновые) эффекты.

Ингибирования норкветиапином (NET), а также частичное агонистическое действие на 5HT_{1A}-рецепторы может способствовать терапевтической эффективности препарата Кветирон в качестве антидепрессанта.

Известно, что кветиапин активен в тестах на антипсихотическую активность, такую как условно-рефлекторное избегание.

Кветиапин блокирует агонистического влияние на допамин, что подтверждается результатами оценки поведенческих реакций или электрофизиологических исследований, а также увеличивает концентрацию метаболитов допамина, нейрохимическую экспрессию блокировки рецепторов D₂.

Известно, что в ходе доклинических исследований, в ходе которых проверялась тенденция к развитию экстрапирамидных симптомов, кветиапин имел атипичный профиль активности и отличался от стандартных антипсихотических препаратов.

Кветиапин после длительного использования не приводил к чрезмерной чувствительности допаминовых D2-рецепторов.

Кветиапин в дозах, эффективных для блокады допаминовых D2-рецепторов, вызывал лишь слабую каталепсию.

Для кветиапина после его длительного введения была продемонстрирована селективность для лимбической системы, которая проявлялась способностью блокировать деполяризацию в A10 мезолимбических нейронах, но не в A9 нигростриарных нейронах, в которых содержится допамин.

Фармакокинетика

Всасывание.

Кветиапин после приема внутрь хорошо всасывается и активно метаболизируется. При приеме после еды не происходит значительного изменения биодоступности кветиапина.

При равновесном состоянии максимальная молярная концентрация активного метаболита норкветиапин составляет 35% концентрации кветиапина.

Фармакокинетика кветиапина и норкветиапина в пределах одобренного диапазона доз является линейной.

Распределение.

Связывание с белками плазмы примерно 83% кветиапина.

Метаболизм.

Кветиапин активно метаболизируется в печени, использование радиоактивно меченого кветиапина выявило, что менее 5% кветиапина не метаболизируется и выводится в неизменном виде с мочой или калом. В ходе исследований в

условиях *in vitro* было установлено, что CYP3A4 является основным ферментом, ответственным за метаболизм кветиапина, обусловленный цитохрома P450. Образование и вывода норкветиапину происходит преимущественно с участием фермента CYP3A4.

Кветиапин и некоторые его метаболиты (включая норкветиапин) в условиях *in vitro* оказывают слабое ингибирующее действие на изоферменты 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 системы цитохрома P450.

Торможение изоферментов CYP в условиях *in vitro* происходило только при концентрации, в 5-50 раз превышала концентрацию, достигается при применении доз для человека в диапазоне от 300 до 800 мг в сутки.

На основании этих результатов в условиях *in vitro* маловероятно, что одновременное введение кветиапина с другими активными веществами приведет к клинически значимому торможению метаболизма других активных веществ, обусловленного цитохромом P450.

Выведение.

Период полувыведения кветиапина и норкветиапина составляет соответственно около 7 часов и 12 часов. Примерно 73% радиоактивной метки выводится с мочой и 21% - с калом.

Средняя молярная фракция свободного кветиапина и активного метаболита N-дезалкилкветиапина, которая выводится с мочой, составляет <5% введенной дозы.

Особые популяции.

Пол.

Фармакокинетика кветиапина у женщин и мужчин не отличается.

Пациенты пожилого возраста.

Средний клиренс кветиапина у пациентов пожилого возраста на 30-50% меньше, чем у пациентов в возрасте 18-65 лет.

Пациенты с нарушением функции почек.

У пациентов со значительным нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл / мин / 1,73 м²) средний клиренс кветиапина в плазме снижается приблизительно на 25%, но индивидуальные величины клиренса остаются в пределах диапазона, характерных для здоровых лиц.

Пациенты с нарушением функции печени.

У пациентов с поражением печени (компенсированный алкогольный цирроз) средний клиренс кветиапина в плазме крови снижается примерно на 25%. Поскольку в печени происходит широкий метаболический распад кветиапина, то у пациентов с нарушением функции печени может увеличиваться концентрация кветиапина в плазме, и поэтому для пациентов этой группы может потребоваться коррекция дозы (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Дети.

Существуют фармакокинетические данные, полученные у детей, принимавших 400 мг кветиапина раз в день. При получении терапевтической дозы уровни начинающего соединения кветиапина у детей и подростков (10-17 лет) были в целом подобными взрослым, хотя *C*_{max} у детей была на более высоком уровне, чем у взрослых. AUC и *C*_{max} для норкветиапина были выше, примерно 62% и 49% у детей (10-12 лет), и 28% и 14% у подростков (13-17 лет) соответственно по сравнению со взрослыми.

Показания

- Шизофрения.
- Биполярные расстройства, включая:

- маниакальные эпизоды, связанные с биполярными расстройствами;
- большие депрессивные эпизоды, связанные с биполярными расстройствами.
- Профилактика рецидивов у пациентов с биполярными расстройствами, у которых маниакальные приступы подвергались лечению кветиапином.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Одновременное применение ингибиторов цитохрома P450 3A4, таких как ингибиторы ВИЧ-протеазы, азольные противогрибковые препараты, эритромицин, кларитромицин и нефазодон (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Кветирон следует применять с осторожностью в комбинации с препаратами, действующими на центральную нервную систему. В связи с этим во время лечения категорически запрещено употребление алкоголя.

Препарат следует с осторожностью назначать пациентам, которые получают другие лекарства, имеющие антихолинергични (мускариновые) эффекты (см. Раздел «Особенности применения»).

CYP 3A4 является ключевым ферментом, который принимает участие в цитохром P450-опосредованном метаболизме кветиапина. При исследовании взаимодействия у здоровых добровольцев сочетанное применение кветиапина (25 мг) и кетоконазола (ингибитор CYP 3A4) привело к повышению AUC кветиапина в 5-8 раз. Таким образом, совместное применение кветиапина с ингибиторами CYP 3A4 противопоказано. Также не рекомендуется употреблять грейпфрутовый сок во время лечения кветиапином.

Известно, что во время исследования многократного применения дозы для оценки фармакокинетики кветиапина, который назначали до и во время лечения

карбамазепином (индуктором печеночного фермента), одновременное применение карбамазепина существенно повышало клиренс кветиапина.

Это повышение клиренса снижало системную экспозицию кветиапина (что измерялось по площади AUC) до уровня, который составлял в среднем 13% от экспозиции во время применения самого кветиапина, хотя у некоторых пациентов наблюдался больший эффект. В результате этого взаимодействия могут создаваться более низкие концентрации в плазме крови, что может повлиять на эффективность терапии кветиапина.

Одновременное применение кветиапина и фенитоина (индуктора микросомальных ферментов печени) приводит к повышению клиренса кветиапина до 450%. Для пациентов, принимающих индуктор печеночного фермента, начинать терапию кветиапином можно только в случае, если врач считает, что польза от применения кветиапина преобладает риски, связанные с отменой индуктора печеночного фермента. Важно, что любые изменения в приеме индуктора должны быть постепенными.

Доза кветиапина может быть снижена при отмене фенитоина, карбамазепина или других индукторов печеночных ферментов или при замене препаратом, который не имеет индуцирующего влияния на микросомальные ферменты печени (например вальпроат натрия).

После сопутствующего введения кветиапина и таких антидепрессантов как имипрамин (известный ингибитор CYP 2D6) или флуоксетин (известный ингибитор CYP 3A4 и CYP 2D6), не происходило значительного изменения фармакокинетики кветиапина.

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном

применении с рисперидоном или галоперидолом. Одновременное применение кветиапина и тиоридазина приводит к повышению клиренса кветиапина приблизительно на 70%.

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном применении с циметидином, который является ингибитором цитохрома P450.

Фармакокинетика лития при одновременном назначении кветиапина не изменяется.

Фармакокинетика вальпроата натрия и кветиапина при одновременном применении не изменяется. Известно, что в ретроспективном исследовании с участием детей и подростков, получавших натрия вальпроат, кветиапин или комбинацию этих препаратов, увеличение количества случаев лейкопении и нейтропении наблюдали в группе, принимавшей оба препарата по сравнению с группами, получавшими эти лекарственные средства отдельно.

Исследование взаимодействия с сердечно-сосудистыми препаратами не проводилось.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кветиапина с лекарственными средствами, которые нарушают электролитный баланс или удлиняют интервал QT, например другими нейролептическими средствами, антиаритмическими средствами класса IA и III, галофантрина, левометадилу ацетат, мезоридазином, тиоридазином, пимозидом, Спарфлоксацин, гатифлоксацином, моксифлоксацином, долансетрону мезилат, Мефлоквин, сертиндол или цизапридом.

У больных, принимавших кветиапин, отмечались случаи ложноположительных результатов ферментного иммуноанализа на наличие метадона и трициклических антидепрессантов.

Рекомендуется проверять сомнительные результаты скринингового иммуноанализа с помощью восстановительного хроматографического метода.

Особенности применения

Поскольку кветиапин показан для лечения нескольких показаний, следует тщательно рассмотреть профиль безопасности препарата, учитывая установленный конкретному пациенту диагноз и дозу, которую он принимает.

Дети (до 18 лет).

Кветиапин не рекомендуется для применения у детей (в возрасте до 18 лет) из-за отсутствия данных по применению этой возрастной группе. Клинические исследования кветиапина показали, что, кроме известного профиля безопасности, определенного для взрослых (см. Раздел «Побочные реакции»), частота некоторых нежелательных явлений выше у детей, чем у взрослых (повышенный аппетит, рост уровня пролактина в сыворотке крови, рвота, ринит, головокружение, или экстрапирамидные симптомы и раздражительность), а также определялось повышение артериального давления, что ранее не наблюдалось в ходе исследований с участием взрослых пациентов. Кроме этого, у детей наблюдались изменения показателей функции щитовидной железы.

Следует также отметить, что отсроченный влияние лечения кветиапином на рост и половое созревание не изучали в течение периода более 26 недель.

Долговременное влияние на когнитивное и поведенческое развитие неизвестно.

Известно, что во время плацебо-контролируемых клинических исследований кветиапином с участием пациентов детского возраста лечение кветиапином сопровождалось повышенной, по сравнению с плацебо, частотой экстрапирамидных симптомов (ЭПС) у пациентов, леченных по поводу

шизофрении и биполярной мании (см. Раздел «Побочные реакции»).

Суицид / суицидальные мысли или клиническое ухудшение.

Депрессия, ассоциированная с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, самоповреждений и суицида (событий, связанных с суицидом). Такой риск сохраняется до установления выраженной ремиссии. Поскольку улучшение может не наблюдаться в течение первых недель лечения или дольше, за состоянием пациентов следует тщательно наблюдать до времени появления такого улучшения. Согласно общим клиническим опытом, риск суицида может расти на ранних этапах улучшения. Кроме того, необходимо учитывать потенциальный риск возникновения событий, связанных с суицидом, после резкого прекращения лечения кветиапином по причине известных факторов риска при заболевании, в отношении которого проводится лечение.

Другие психические заболевания, по поводу которых назначается кветиапин, могут также ассоциироваться с повышенным риском связанных с суицидом явлений. Кроме того, эти заболевания могут протекать одновременно с депрессивными эпизодами. Следовательно, при лечении других психических расстройств следует принимать такие же меры предосторожности, которых придерживаются при лечении депрессивных эпизодов. Пациенты со связанными с суицидом явлениями в анамнезе или те, кто демонстрирует значительную степень суицидальных мыслей до начала лечения, имеют более высокий риск суицидальных мыслей или суицидальных попыток и требуют тщательного мониторинга во время лечения.

Известно, что метаанализ плацебо-контролируемых клинических исследований с применением антидепрессивных лекарственных средств с участием взрослых пациентов с психическими расстройствами показал повышенный риск суицидального поведения на фоне лечения антидепрессантами по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте до 25 лет. Тщательное наблюдение за пациентами и, в частности, теми, кто имеет высокий риск, должно сопровождаться медикаментозной терапией, особенно в начале лечения и при последующих изменениях дозы. Пациентов (и тех, кто за ними ухаживает) нужно предупредить о необходимости мониторинга клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей и необычных изменений в поведении и немедленного обращения за медицинской помощью при появлении симптомов.

Экстрапирамидные симптомы.

Известно, что в ходе плацебо-контролируемых исследований кветиапин ассоциировался с ростом частоты экстрапирамидных симптомов (ЭПС) по сравнению с плацебо у пациентов, получавших лечение при эпизодах Великой депрессии, связанной с биполярным расстройством (см. Раздел «Побочные реакции»). Применение кветиапина ассоциировалось с развитием акатизии, которая характеризовалась субъективно неприятным или таким, что вызывает дистресс, беспокойством и потребностью двигаться, нередко сопровождалась неспособностью неподвижно сидеть или стоять. Эти явления с высшим вероятностью наблюдаются в течение первых нескольких недель лечения. Увеличение дозы пациентам, у которых развиваются такие симптомы, может им навредить.

Тардитивная дискинезия.

При появлении признаков и симптомов тардитивной дискинезии следует рассмотреть вопрос о необходимости снижения дозы или отмены кветиапина. Симптомы тардитивной дискинезии могут усиливаться или даже возникать после прекращения лечения (см. Раздел «Побочные реакции»).

Сонливость и головокружение.

Лечение кветиапином ассоциированное с сонливостью и подобными симптомами, такими как седация (см. Раздел «Побочные реакции»). Сообщалось, что в ходе клинических исследований у пациентов с биполярной депрессией такие симптомы возникали, как правило, в течение первых 3 дней лечения и были в основном от легких до умеренных по интенсивности.

Относительно пациентов с биполярной депрессией, у которых возникает сонливость, может потребоваться наблюдение в течение 2 недель после появления сонливости или до тех пор, пока исчезнут симптомы, или может возникнуть необходимость рассмотреть вопрос о прекращении лечения.

Ортостатическая гипотензия.

Лечение кветиапином сопровождалось ортостатической гипотензией и сопутствующим головокружением, тахикардией, обмороки у некоторых пациентов (см. Раздел «Побочные реакции»), что, подобно сонливости, обычно возникают во время периода титрования дозы. Эти явления могут способствовать росту частоты случайных травм (падение), особенно среди пациентов пожилого возраста. Поэтому пациентам следует рекомендовать соблюдать осторожность, пока они не привыкнут к возможным эффектам лекарственного средства.

Сердечно-сосудистые заболевания.

Кветиапин следует назначать с осторожностью пациентам с сердечно-сосудистым заболеванием, цереброваскулярные заболевания или при других состояниях, которые могут вызвать артериальную гипотонию.

Кветиапин может вызвать ортостатической гипотензии, особенно во время начального периода постепенного увеличения дозы. Если это случится, то нужно уменьшить дозу или скорость постепенного увеличения дозы. Режим медленного титрования может быть рассмотрен для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Синдром ночного апноэ.

Были сообщения о возникновении синдрома ночного апноэ у пациентов, принимавших кветиапин, поэтому следует с осторожностью применять кветиапин пациентам с избыточной массой тела / ожирением, пациентам мужского пола, пациентам, получающих терапию антидепрессантами.

Судорожные припадки.

Не отмечалось разницы в частоте судорожных припадков между пациентами, которые принимали кветиапин, и теми, кто получал плацебо. Нет данных о случаях судорог у пациентов с эпилепсией. Как и при применении других антипсихотических препаратов, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с наличием судорожных приступов в анамнезе (см. Раздел «Побочные реакции»).

Злокачественный нейролептический синдром.

Проведение антипсихотического лечения, включая лечение кветиапином, может сопровождаться развитием злокачественного нейролептического синдрома (см. Раздел «Побочные реакции»). Клинические проявления синдрома включают гипертермию, измененный психический статус, мышечную ригидность, нестабильность вегетативной нервной системы и увеличение уровня КФК. В таких случаях лечение кветиапином нужно прекратить и провести соответствующее симптоматическое лечение.

Тяжелая нейтропения и агранулоцитоз.

Известно, что в ходе исследований с применением кветиапина нечасто возникала тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов $<0,5 \times 10^9 / \text{л}$). Большинство случаев тяжелой нейтропении возникала в пределах нескольких месяцев после начала лечения кветиапином (см. Раздел «Побочные реакции»). Четкая зависимость от дозы не отмечено. Во время постмаркетинговых исследований после прекращения лечения кветиапином лейкопения и нейтропения проходили.

Возможные факторы риска развития нейтропении включают предварительную наличие у пациента пониженного количества лейкоцитов и наличие в анамнезе пациента нейтропении, вызванной любым препаратом. Для пациентов с количеством нейтрофилов $<1 \times 10^9 / \text{л}$ лечение кветиапином следует прекратить. Необходимо провести наблюдение за пациентами для выявления возможных признаков и симптомов инфекции и для определения количества нейтрофилов (пока количество не будет превышать $1,5 \times 10^9 / \text{л}$).

Имели место случаи агранулоцитоза у пациентов без предварительно существующих факторов риска.

Следует рассматривать возможность развития нейтропении у пациентов с инфекцией, особенно при отсутствии очевидных факторов предрасположенности, а также у пациентов с лихорадкой неясного генеза, и применять соответствующие клинические мероприятия. Пациентам следует рекомендовать немедленно сообщить о появлении симптомов, которые соответствуют

агранулоцитоза или инфекции (например повышение температуры, слабость, вялость или головокружение), в любой период лечения кветиапином.

Антихолинергический (мускариновых) синдром.

Норкветиапин, активный метаболит кветиапина, имеет умеренную или высокую родство до нескольких подтипов мускариновых рецепторов, может объяснять антихолинергическим (мускариновых) синдром. Это способствует возникновению побочных реакций, отражает антихолинергические эффекты при одновременном применении кветиапина и других препаратов, обладающих антихолинергические эффекты в условиях передозировки. Кветиапин следует с осторожностью применять пациентам, которые получают лекарства, имеют антихолинергические (мускариновые) эффекты. Кветиапин следует с осторожностью применять пациентам с патологией мочеиспускания (задержка мочи), в значительной гипертрофией предстательной железы, кишечной непроходимостью, повышенным внутриглазным давлением или закрытоугольной глаукомой.

Одновременное применение индукторов ферментов печени.

Одновременное применение кветиапина и сильного индуктора ферментов печени, например, карбамазепина или фенитоина, значительно снижает концентрации кветиапина в плазме крови, что может уменьшить эффективность терапии кветиапином (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациентам, получали индукторы ферментов печени, нужно начинать лечение только если врач считает, что польза от применения кветиапина превышает риск прекращения лечения индуктором ферментов печени. Важно, чтобы изменение лечения таким индуктором проводилась постепенно, и в случае необходимости индуктор можно заменить препаратом, который не имеет индуцирующего влияния на ферменты печени (например вальпроатом натрия).

Увеличение массы тела.

У пациентов, которым проводили лечение кветиапином, наблюдались случаи увеличения массы тела, и поэтому нужно контролировать массу тела и в случае клинической необходимости проводить коррекцию в соответствии с соответствующими рекомендациями для применения антипсихотических средств (см. Раздел «Побочные реакции»).

Гипергликемия.

В редких случаях сообщалось о появлении гипергликемии и / или развитие или обострение сахарного диабета, который иногда сопровождался кетоацидозом или запятой (см. Раздел «Побочные реакции»). В некоторых случаях эти явления возникали у пациентов с увеличенной массой тела, могло быть благоприятным фактором. Рекомендуется осуществлять адекватный клинический контроль в соответствии с соответствующими рекомендациями для применения антипсихотических средств.

Пациенты, которым проводится лечение любым антипсихотическим средством, включая кветиапин, нужно проводить наблюдение для выявления возможных признаков и симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия и слабость), а пациентов с сахарным диабетом или факторами риска развития сахарного диабета нужно проводить регулярное наблюдение для выявления возможного ухудшения контроля глюкозы. Нужно регулярно контролировать массу тела.

Липиды.

Описаны случаи повышения уровня триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и общего холестерина, а также снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (см. Раздел «Побочные реакции»). При изменении уровня липидов нужно проводить лечение по клиническим показаниям.

Метаболические нарушения.

Учитывая изменения, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, относительно показателей массы тела, глюкозы крови и липидов существует вероятность ухудшения профиля метаболического риска у отдельных пациентов

(включая пациентов с нормальными исходными показателями), при котором следует назначить соответствующее лечение (см. Раздел «побочные реакции »).

Увеличение интервала QT.

При проведении клинических исследований применения кветиапина в соответствии с инструкцией не сопровождалось устойчивым увеличением абсолютной величины интервала QT. В рамках постмаркетингового применения удлинение интервала QT было зафиксировано при приеме терапевтических доз (см. Раздел «Побочные реакции») и при передозировке (см. Раздел «Передозировка»). Как и в случае с другими антипсихотиками, следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или пациентам с удлиненным интервалом QT в семейном анамнезе.

При назначении кветиапина, как и других нейролептических средств, одновременно с препаратами, которые увеличивают интервал QTс, необходимо соблюдать осторожность (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), особенно у пациентов пожилого возраста, больным с врожденным синдромом увеличения интервала QTс, сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией или гипомагниемией, а также пациентам с увеличением интервала QT в семейном анамнезе.

Кардиомиопатия и миокардит.

Были сообщения о возникновении кардиомиопатии и миокардита при приеме кветиапина в постмаркетинговом исследовании, однако причинно-следственная связь с кветиапином не было установлено. Перед применением кветиапина пациентам с подозрением на кардиомиопатию или миокардит следует оценить пользу над потенциальным риском.

Отмена лечения.

При резком прекращении приема кветиапина может возникать синдром отмены, который проявляется бессонницей, тошнотой, головной болью, диареей, рвотой, головокружением и раздражительностью. Частота этих реакций значительно

уменьшается через 1 неделю после отмены лечения. Поэтому отменять препарат следует постепенно, в течение одной или двух недель (см. Раздел «Побочные реакции»).

Пациенты пожилого возраста с психозом, связанным с деменцией.

Кветиапин еще не был одобрен как средство для лечения пациентов с психозом, связанным с деменцией. При применении некоторых атипичных антипсихотических средств наблюдалось увеличение риска развития цереброваскулярных побочных явлений примерно в 3 раза. Механизм такого увеличения риска остается неизвестным. При применении других антипсихотических средств или иным группам пациентов нельзя исключить увеличение такого риска.

Пациентам с факторами риска развития инсульта кветиапин следует применять с осторожностью.

По данным метаанализа атипичных антипсихотиков известно, что пациенты пожилого возраста, страдающих психозом, связан с деменцией, составляют группу повышенного риска летального исхода по сравнению с плацебо. Однако по данным двух 10-недельных плацебо-контролируемых исследований применения кветиапина в одинаковых популяциях ($n = 710$, возраст 83 года, диапазон 56-99 лет) летальность у пациентов, лечившихся кветиапином, составила 5,5% по сравнению с 3,2% в плацебо-группе. Летальность пациентов во время исследований была по разным причинам, что является ожидаемым для этой популяции пациентов. Эти данные не установили причинно-следственная связь между лечением кветиапином и летальностью пациентов с деменцией.

Пациенты пожилого возраста с болезнью Паркинсона.

Известно, что в ретроспективном исследовании кветиапина у пациентов с ВГС наблюдался повышенный риск смерти при применении кветиапина у пациентов в возрасте > 65 лет. Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пожилым пациентам с болезнью Паркинсона.

Эффекты со стороны печени.

В случае появления желтухи применения кветиапина следует прекратить.

Запор и кишечная непроходимость.

Запор является фактором риска развития кишечной непроходимости. При применении кветиапина были зарегистрированы случаи запора и непроходимости кишечника (см. Раздел «Побочные реакции»). Эти сообщения включают в себя сообщения о летальных случаях у пациентов, которые имеют более высокий риск развития кишечной непроходимости, включая тех пациентов, которые получают одновременно несколько лекарственных средств, снижающих перистальтику кишечника и / или лекарственных средств, в отношении которых могли быть не зарегистрированы сообщения о том, что они вызывают симптомы запора.

Дисфагия.

При применении кветиапина отмечалась дисфагия (см. Раздел «Побочные реакции»). Следует с осторожностью применять кветиапин пациентам, которым грозит риск аспирационной пневмонии.

Венозная тромбоэмболия.

На фоне применения антипсихотических средств отмечались случаи венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Поскольку у пациентов, применяющих антипсихотические средства, часто имеющиеся приобретенные факторы риска развития ВТЭ, все возможные факторы риска появления ВТЭ следует определить до и во время лечения кветиапином пролонгированного действия и принять меры.

Панкреатиты.

Сообщалось о случаях панкреатита.

Среди сообщений маркетинговых отчетах отмечалось, что многие пациенты, хотя и не все, имели факторы, которые, как известно, связаны с панкреатитом, такие как повышение уровня триглицеридов, желчные камни и употребление алкоголя.

Комбинация с вальпроатом или литием.

При умеренных или тяжелых острых маниакальных эпизодах данные о применении кветиапина в комбинации с вальпроатом семинатрию или литием ограничены; однако такое комбинированное лечение хорошо переносилось. Полученные данные указывали на наличие аддитивного эффекта через 3 недели (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Неправильное применение и злоупотребления.

Сообщалось о случаях неправильного использования и злоупотребления препаратом. Следует с осторожностью назначать кветиапин пациентам, в анамнезе имеют злоупотребление алкоголем и наркотиками.

Повышение плазменных трансаминаз.

Асимптоматическое повышение (переход от нормального до $> 3 \times \text{ULN}$ в любое время) в плазме крови трансаминаз (АЛТ, АСТ) или ГГТ-уровня наблюдалось у некоторых пациентов, которые лечились кветиапином (см. Раздел «Побочные реакции»). Это повышение было, как правило, обратимое при продолжении лечения кветиапином.

Одышка и тахикардия.

Случаи одышки и усиленного сердцебиения часто наблюдались при тахикардии, головокружении, ортостатической гипотензии и / или основных сердечных и / или респираторных заболеваниях (см. Раздел «Побочные реакции»).

Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушением мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует применять этот препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Кветиапин может вызвать сонливость и головокружение, поэтому в период лечения пациентам не рекомендуется работать с опасными механизмами, а также управлять транспортными средствами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Безопасность и эффективность препарата в период беременности не установлены, поэтому препарат Кветирон следует назначать только в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Применение антипсихотических препаратов (включая кветиапин) в течение III триместра беременности может привести к возникновению у новорожденных побочных реакций, включая экстрапирамидные расстройства и / или синдром отмены, которые могут варьироваться по тяжести и длительности после родов. Были сообщения о ажитации, артериальной гипертензии, гипотензии, сонливости, респираторном дистрессе-синдроме или расстройстве питания. Итак, новорожденные должны находиться под тщательным наблюдением.

Степень экскреции кветиапина в грудное молоко не определена, поэтому необходимо прекратить кормление грудью во время лечения препаратом.

Способ применения и дозы

Существуют различные дозировки для каждого показания. Дозу препарата и длительность курса лечения определяет врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от показаний и тяжести заболевания.

Для перорального применения.

Кветиапин можно принимать независимо от приема пищи.

Взрослые.

Курсовое лечение шизофрении.

Кветиапин нужно принимать дважды в сутки.

В первые 4 дня терапии суточная доза составляет: 1-й день - 50 мг, 2-й день - 100 мг, 3-й день - 200 мг, 4-й день - 300 мг. Начиная с четвертого суток дозу повышать до достижения необходимого клинического эффекта (в пределах от 300 до 450 мг / сут). В зависимости от клинической эффективности и переносимости препарата суточная доза Кветирон может составлять от 150 мг до 750 мг.

Максимальная суточная доза Кветирон для лечения шизофрении - 750 мг.

Курсовое лечение маниакальных эпизодов, ассоциированных с биполярными расстройствами.

Кветиапин нужно принимать дважды в сутки.

Суточная доза в первые 4 суток лечения составляет: 1-й день - 100 мг, 2-й день - 200 мг, 3-й день - 300 мг, 4-й день - 400 мг. В дальнейшем дозу повышать (но не более чем на 200 мг в день) до 800 мг / сут, начиная с 6-го дня лечения. В зависимости от клинической эффективности и переносимости препарата доза может составлять от 200 до 800 мг / сут. Обычная эффективная доза находится в пределах от 400 до 800 мг в сутки.

Максимальная суточная доза Кветирон для лечения маниакальных эпизодов - 800 мг.

Лечение депрессивных эпизодов, связанных с биполярными расстройствами.

Кветиапин следует применять 1 раз в сутки перед сном.

Суточная доза в первые 4 суток лечения составляет: 1-й день - 50 мг, 2-й день - 100 мг, 3-й день - 200 мг, 4-й день - 300 мг. Рекомендуемая суточная доза - 300 мг. Известно, что в ходе клинических исследований не наблюдалось дополнительного преимущества в группе применения 600 мг по сравнению с группой 300 мг. Доза 600 мг может быть эффективной для некоторых пациентов. Клинические исследования показывают, что для отдельных пациентов в случае возникновения проблем, связанных с непереносимостью препарата, можно рассмотреть вопрос о снижении дозы до минимальной - 200 мг. Лечение депрессивных эпизодов, связанных с биполярным расстройством, должен назначать врач с опытом лечения биполярного расстройства.

Профилактика рецидивов у пациентов с биполярными расстройствами.

Для предупреждения следующих маниакальных, депрессивных или смешанных эпизодов при биполярном расстройстве пациенты, у которых был ответ на применение кветиапина при неотложном лечении биполярного расстройства, должны продолжать лечение в той же дозе. Дозу можно корректировать в зависимости от клинического ответа и переносимости каждого отдельного пациента в пределах диапазона суточной дозы от 300 мг до 800 мг, назначать 2 раза в сутки. Важно, чтобы для поддерживающей терапии применяли самые низкие эффективные дозы.

Пациенты пожилого возраста.

Пациентам пожилого возраста кветиапин, как и другие антипсихотические средства, следует назначать с осторожностью, особенно в начале лечения. Может быть необходимо более медленное титрование дозы кветиапина, а суточная терапевтическая доза должна быть ниже, чем та, что применяется

молодым пациентам, в зависимости от клинического ответа и переносимости лечения у каждого отдельного пациента. Средний клиренс кветиапина был снижен на 30-50% у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами.

Эффективность и безопасность не были оценены у пациентов старше 65 лет с депрессивными эпизодами в рамках биполярного расстройства.

Нарушение функции печени и почек.

Корректировка дозы необязательна пациентам с почечной недостаточностью.

Кветиапин активно метаболизируется в печени, поэтому пациентам с печеночной недостаточностью Кветирон необходимо применять с осторожностью, особенно в начальный период лечения.

Пациентам с нарушением функции печени следует начинать с дозы 25 мг / сут. Доза увеличивается ежедневно на 25-50 мг / сут до достижения эффективной дозы, зависящей от клинического ответа и переносимости препарата пациентом.

Дети

Данных о безопасности и эффективности кветиапина, свидетельствующих в пользу применения препарата у детей, недостаточно, поэтому кветиапин не следует применять в педиатрической практике.

Передозировка

Симптомы.

Проявления и симптомы передозировки были следствием усиления известных фармакологических эффектов препарата, таких как сонливость и седация, тахикардия и артериальная гипотензия.

Передозировка может привести к пролонгации интервала QT, судом, эпилептического статуса, рабдомиолиза, угнетение дыхания, задержки мочи,

спутанности сознания, бред и / или возбуждения, комы и летального исхода.

Пациенты с существующим тяжелым сердечно-сосудистым заболеванием могут иметь повышенный риск появления эффектов передозировки.

Лечение.

Специфического антидота не существует.

В случаях выраженной интоксикации необходимо проводить интенсивную симптоматическую медикаментозную терапию, а также восстанавливать и контролировать проходимость дыхательных путей, адекватную вентиляцию и оксигенацию, деятельность сердечно-сосудистой системы.

Относительно этой ситуации в опубликованных сообщениях описываются случаи устранения серьезных реакций со стороны ЦНС, включая кому и делирий, при внутривенном введении физостигмина (1-2 мг) под непрерывным ЭКГ-мониторингом. Но это лечение не рекомендуется в качестве стандартного через негативные эффекты физостигмина на сердечную проводимость. Физостигмин можно использовать только тогда, когда отсутствуют аберрации на ЭКГ. Нельзя использовать физостигмин при наличии аритмии, блокады сердца любой степени или расширение комплекса QRS.

В случае тяжелой передозировки возможно промывание желудка, но не позднее чем через 1 час после приема препарата, прием активированного угля.

В случае передозировки кветиапина и стойкой артериальной гипотензии необходимо принять соответствующие меры, как введение жидкости и / или симпатомиметиков.

Следует избегать приема адреналина и допамина, поскольку бета-стимуляция может ухудшить состояние при артериальной гипотензии в условиях альфа-

блокады, вызванной кветиапином.

В случае тяжелой передозировки возможно промывание желудка (после интубации, если пациент потерял сознание), но не позднее чем через час после приема препарата, прием активированного угля вместе со слабительным средством.

Тщательный медицинский контроль за состоянием пациента должен продолжаться до его полного выздоровления.

Побочные реакции

При приеме кветиапина чаще всего могут наблюдаться: сонливость, головокружение, сухость во рту, головная боль, синдром отмены, высокий уровень триглицеридов в сыворотке крови, повышение уровня общего холестерина в сыворотке крови, увеличение массы тела, снижение уровня гемоглобина и экстрапирамидные симптомы.

Другие возможные побочные реакции.

Частоту побочных реакций определены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редкие ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); единичные ($<1/10000$); неизвестно (частоту невозможно определить на основе существующих данных).

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - снижение гемоглобина²²; часто - лейкопения^{1,28}, снижение числа нейтрофилов, повышение уровня эозинофилов²⁷; нечасто - нейтропения¹, тромбоцитопения, анемия, снижение количества тромбоцитов¹³; редкие - агранулоцитоз²⁶.

Со стороны иммунной системы: нечасто - гиперчувствительность (включая аллергические реакции кожи) единичные - анафилактические реакция⁵.

Со стороны эндокринной системы: часто - гиперпролактинемия¹⁵, снижение общего Т4²⁴, снижение свободного Т4²⁴, снижение общего Т3²⁴, повышение ТТГ²⁴; нечасто - уменьшение свободного Т3²⁵, гипотиреоз гипотиреозидизм²¹; единичные - нарушение секреции АДГ.

Со стороны обмена веществ и метаболизма: очень часто - повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови^{10,30}, повышение общего холестерина (особенно холестерина ЛПНП) ^{11,30}, снижение уровня липопротеинов высокой плотности^{7,30}, увеличение массы тела^{8,30}; часто - повышение аппетита, увеличение уровня глюкозы до величин, характерных для гипергликемии^{6,30}; нечасто - гипонатриемия¹⁹, сахарный диабет^{1,5}, обострение диабета, редкие - метаболический синдром²⁹.

Со стороны психики: часто - аномальные сны, ночные кошмары, суицидальные мысли и поведенка²⁰; редкие - сомнамбулизм и связанные с ним реакции, такие как разговоры во сне и связанные со сном пищевые расстройства.

Со стороны нервной системы: очень часто - запаморочення^{4,16}, сонливость^{2,16}, головная боль, экстрапирамидные симптомы^{1,21}; часто - дизартрия; нечасто - судоми¹, синдром беспокойных ног, поздняя дискинезия^{1,5}, потеря сознания^{4,16}.

Кардиальные нарушения: часто - тахикардия⁴, усиленное сердцебиение²³; нечасто - удлинение интервала QT^{1,12,18}, брадикардия³².

Сосудистые нарушения: часто - ортостатическая гипотензия^{4,16}; редкие - венозная тромбоемболия¹; неизвестно - инсульт.

Со стороны органов зрения: часто - нечеткость зрения.

Со стороны дыхательной системы: часто - задышка²³; нечасто - ринит.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - сухость во рту; часто -

запор, диспепсия, блювания²⁵ часто - дисфагия⁷; редкие - панкреатит¹, кишечная непроходимость.

Со стороны пищеварительной системы: часто - повышение уровня трансаминаз (аланинаминотрансфераза³, гамма-глутамилтрансфераза³) нечасто - повышение уровня аспартатаминотрансферазы³; редкие - желтушность⁵, гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: единичные - ангионевротический набряк⁵, синдром Стивенса-Джонсона⁵; частота неизвестна - токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, реакции лекарственного средства с эозинофилией и системными симптомами.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: одиночные - рабдомиолиз.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - задержка мочеиспускания.

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния: частота неизвестна - синдром отмены препарата в новорожденных³¹.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто - половая дисфункция редкие - приапизм, галакторея, набухание молочных желез, нарушения менструального цикла.

Общие нарушения: очень часто - симптомы видминии^{1,9}; часто - легкая астения, периферические отеки, раздражительность, гипертермия; редкие - злокачественный нейролептический синдром¹, гипотермия.

Лабораторные показатели: редко - повышение уровня креатинфосфокиназы⁷.

Примечания:

1 - см. «Особенности применения»;

2 - сонливость может отмечаться в первые две недели лечения и, как правило, исчезает при длительном применении кветиапина;

3 - асимптоматическое повышение (сдвиг от нормы к > 3ХВМН в любое время) уровней трансаминаз (АЛТ, АСТ) или гамма-ГТ (глутамилтрансферазы) наблюдали у некоторых пациентов при применении кветиапином. Такие повышения были обычно обратимыми при продолжении лечения кветиапином.

4 - как и другие антипсихотические лекарственные средства, блокирующие α_1 -адренорецепторы, кветиапин часто может вызывать ортостатической гипотензии, что сопровождается головокружением, тахикардией и в некоторых пациентов - обмороком, особенно в период подбора начальной дозы (см. Раздел «Особенности применения»).

5- подсчет частоты этих побочных реакций проводился только на постмаркетинговых данных применение кветиапина, в лекарственной форме с быстрым высвобождением.

6 - уровень глюкозы в крови натощак ≥ 126 мг / дл ($\geq 7,0$ ммоль / л) или уровень глюкозы в крови после еды ≥ 200 мг / дл ($\geq 11,1$ ммоль / л), как минимум в одном случае.

7 - рост частоты дисфагии при применении кветиапина по сравнению с плацебо наблюдалось только в ходе клинических исследований биполярной депрессии.

8 - основанное на > 7% увеличении массы тела по сравнению с исходным. Возникает преимущественно в течение первых недель терапии у взрослых.

9 - симптомы отмены, которые наблюдались чаще в ходе кратковременных плацебо-контролируемых клинических исследований монотерапии, в которых оценивали симптомы отмены: бессонница, тошнота, головная боль, диарея, рвота, головокружение и раздражительность. Частота этих реакций существенно снижалась через неделю прекращения лечения.

10 - уровень триглицеридов ≥ 200 мг / дл ($\geq 2,258$ ммоль / л) (пациенты в возрасте ≥ 18 лет) или ≥ 150 мг / дл ($\geq 1,694$ ммоль / л) (пациенты в возрасте < 18 лет), как минимум в одном случае.

11 - уровень холестерина ≥ 240 мг / дл ($\geq 6,2064$ ммоль / л) (пациенты в возрасте ≥ 18 лет) или ≥ 200 мг / дл ($\geq 5,172$ ммоль / л) (пациенты в возрасте < 18 лет), как минимум в одном случае. Повышение уровня холестерина ЛПНП ≥ 30 мг / дл ($\geq 0,769$ ммоль / л) возникали очень часто. Среднее значение среди пациентов с таким повышением было 41,7 мг / дл (1,07 ммоль / л).

12 - см. текст ниже.

13 - тромбоциты $\leq 100 \times 10^9$ / л как минимум в одном случае.

14 - по сообщениям клинических исследований побочные реакции, повышение уровня КФК в крови не связанные со злокачественным нейрорептическим синдромом.

15 - уровень пролактина (пациенты в возрасте > 18 лет): > 20 мкг / л ($> 869,56$ пкмоль / л) мужчины; > 30 мкг / л ($> 1304,34$ пкмоль / л) женщины - в любое время.

16 - может привести к падению.

17 - холестерин ЛПВП <40 мг / дл (1,025 ммоль / л) мужчины; <50 мг / дл (1,282 ммоль / л) женщины в любое время.

18 - количество пациентов, у которых менялась продолжительность интервала QTc от <450 мсек до \geq 450 мс с повышением на \geq 30 мс. В плацебо-контролируемых исследованиях кветиапина среднее изменение количество пациентов, которые имели смещение клинически значимого уровня, подобные в группах кветиапина и плацебо.

19 - смещение от > 132 ммоль / л до \leq 132 ммоль / л по крайней мере при одном обследовании.

20 - случаи суицидальных мыслей и суицидального поведения сообщались во время терапии кветиапином или сразу после прекращения лечения (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

21 - см. раздел «Фармакологические свойства».

22 - снижение уровня гемоглобина до \leq 13 г / дл (8,07 ммоль / л) у мужчин, \leq 12 г / дл (7,45 ммоль / л) у женщин, по крайней мере при одном обследовании наблюдалось у 11% пациентов, леченных кветиапином, во всех исследованиях, включая открытые. Для этих пациентов среднее максимальное снижение уровня гемоглобина в любое время составляло 1,50 г / дл.

23 - эти события часто случались на фоне тахикардии, головокружение, ортостатической гипотензии и / или главных сердечных / респираторных заболеваний.

24 - на основе отклонения от нормального начального до потенциально клинически важное значение в любое время после начального во всех исследованиях. Отклонение общего Т4, свободного Т4, общего Т3 и свободного Т3 составляло <0,8хНМН (пкмоль / л) и отклонения ТТГ составляет > 5 мМЕ / л в

любое время.

25 - согласно с увеличением частоты случаев рвоты у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет).

26 - отклонения нейтрофилов от $> = 1,5 \times 10^9 / \text{л}$ от базового до $< 0,5 \times 10^9 / \text{л}$ в любое время в течение лечения.

27 - основано на отклонении от нормального начального до потенциально клинически важное значение в любое время после начального во всех исследованиях. Отклонение эозинофилов составляло $> 1 \times 10^9$ клеток / л в любое время.

28 - основано на отклонении от нормального начального до потенциально клинически важное значение в любое время после начального во всех исследованиях. Отклонение лейкоцитов составило $\leq 3 \times 10^9$ клеток / л в любое время.

29 - по сообщениям побочных реакций относительно метаболического синдрома из всех клинических исследований кветиапина.

30 - во время клинических исследований у некоторых пациентов наблюдали усиление более одного раза метаболических факторов, негативно влияющих на массу тела, уровень глюкозы в крови и липиды (см. раздел «Особенности применения»).

31 - см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью».

32 - может возникнуть во время или близко от начала терапии и ассоциироваться с гипотензией и / или обмороком. Частота возникновения основывается на сообщениях о побочных реакциях брадикардии и связанных с этим явлений,

которые наблюдались во всех клинических исследованиях кветиапина.

При применении нейролептиков очень редко сообщалось о случаях удлинения интервала QT на ЭКГ, желудочковой аритмии, полиморфной желудочковой тахикардии (*torsade de pointes*), внезапного неясного летального исхода, остановке сердца, и такие эффекты являются класс-специфическими.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° C.

Упаковка

Кветирон 200: по 10 таблеток в блистере; по 1 или 3, или 6 блистеров в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «Фарма Старт».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 03124, г. Киев, бульвар Вацлава Гавела, 8.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).