

## **Состав**

*действующее вещество:* кветиапин;

1 таблетка содержит 57,56 мг кветиапина fumarata, что эквивалентно 50 мг кветиапина;

*вспомогательные вещества:* метакрилатный сополимер (тип А), лактоза (SD 250), мальтоза кристаллическая (Advantose 100), тальк, магния стеарат растительный;

*состав оболочки:* метакрилатный сополимер (тип А), триэтилцитрат (Citrofol).

## **Лекарственная форма**

Таблетки пролонгированного действия.

*Основные физико-химические свойства:* белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки с гравировкой «50» на одной стороне.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антипсихотические средства. Код АТХ N05A H04.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Кветиапин является атипичным антипсихотическим лекарственным средством. Кветиапин и его активный плазменный метаболит норкветиапин взаимодействуют со многими нейротрансмиттерными рецепторами. Кветиапин и норкветиапин проявляют сродство к серотониновым (5HT<sub>2</sub>) и допаминовым D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторам головного мозга. Именно эта комбинация рецепторного антагонизма с большей селективностью к 5HT<sub>2</sub> отношению к рецепторам D<sub>2</sub> считается способствующей клиническим антипсихотическим эффектам и низкой склонности к экстрапирамидным побочным симптомам кветиапина по сравнению с типичными антипсихотическими препаратами.

Кветиапин не имеет родства с переносчиком норадреналина (NET) и имеет низкое сродство с серотониновыми 5HT<sub>1</sub>-рецепторами, в то время как норкветиапин имеет высокое сродство с обоими веществами. Ингибирование норкветиапином (NET), а также частичная агонистическое действие на 5HT<sub>1A</sub>-рецепторы может способствовать терапевтической эффективности кветиапина в

качестве антидепрессанта. Кветиапин и норкветиапин имеют высокое сродство к гистаминергическим рецепторам и  $\alpha 1$ -адренорецепторам и умеренную сродство к  $\alpha 2$ -адренорецепторам. Кветиапин также имеет низкое сродство или не имеет сродства к мускариновым рецепторам, тогда как норкветиапин имеет умеренную или высокую сродство до нескольких подтипов мускариновых рецепторов.

### Фармакодинамические эффекты

Кветиапин активен в тестах на антипсихотическую активность, такую как условно-рефлекторное избегание. Он также блокирует действие допаминовых агонистов, которые измеряются или поведенчески, или электрофизиологически, и повышает концентрации допаминовых метаболитов, нейрохимический индекс подавления D2-рецепторов.

### **Фармакокинетика**

#### Абсорбция

Кветиапин хорошо всасывается после приема внутрь. Самая высокая концентрация ( $T_{max}$ ) кветиапина и норкветиапина в плазме крови достигается через 6 часов после приема кветиапина. Пиковые молярные концентрации в равновесном состоянии активного метаболита норкветиапина составляют 35% от тех, что наблюдаются для кветиапина.

Фармакокинетика кветиапина и норкветиапина является линейной и пропорциональна дозам до 800 мг включительно при применении 1 раз в сутки. При сравнении одинаковых общих суточных доз кветиапина, принимавших 1 раз в сутки, с кветиапином немедленного высвобождения (кветиапина фумарат немедленного высвобождения), который принимали дважды в сутки, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) одинакова, но максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) была на 13% ниже в состоянии равновесия. При сравнении препарата Кветирон® XR Асино с препаратом Кветирон немедленного высвобождения AUC метаболита норкветиапина была ниже на 18%.

В ходе исследования, в котором изучали влияние пищи на биодоступность кветиапина, было установлено, что продукты с высоким содержанием жиров вызывают статистически значимое повышение  $C_{max}$  и AUC кветиапина примерно на 50% и 20% соответственно. Нельзя исключить, что эффект от приема пищи с высоким содержанием жиров в лекарственную форму может быть выше. Легкая пища не оказывает значительного влияния на  $C_{max}$  и AUC кветиапина. Кветиапин рекомендуется принимать 1 раз в сутки без еды.

## Распределение

Примерно 83% кветиапина связывается с белками плазмы крови.

## Метаболизм

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

## Выведение

Период полувыведения кветиапина и норкветиапину составляют примерно 7 и 12 часов соответственно. Примерно 73% радиоактивной метки выводится с мочой и 21% - с калом. С мочой выводится менее 5% общей радиоактивности средней молярной фракции дозы свободного кветиапина и активного метаболита норкветиапину у человека.

## Особые популяции

### Пол

Фармакокинетика кветиапина у женщин и мужчин не отличается.

### Лица пожилого возраста

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

### Нарушение функции почек

Средний клиренс кветиапина был сниженным примерно на 25% у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), однако индивидуальные величины клиренса находятся в пределах, характерных для здоровых лиц.

### Нарушение функции печени

Средний клиренс кветиапина снижается примерно на 25% у пациентов с известным нарушением функции печени (стабильный алкогольный цирроз). Поскольку кветиапин в значительной мере метаболизируется в печени, у пациентов с нарушением функции печени ожидается повышенная его уровня в плазме крови. Для таких пациентов может потребоваться корректировка дозы (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

## **Показания**

- Шизофрения, включая профилактику рецидива у пациентов со стабильным течением шизофрении, которые получали поддерживающую терапию препаратом Кветирон® XR Асино.
- Биполярное расстройство, в частности:
  - для лечения умеренных и тяжелых маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве;
  - для лечения тяжелых депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве;
  - для профилактики рецидива заболевания у пациентов с биполярным расстройством, у пациентов с маниакальными или депрессивными эпизодами, при которых лечение препаратом Кветирон® XR Асино является эффективным.
- Как дополнительная терапия при тяжелых депрессивных эпизодах у пациентов с тяжелым депрессивным расстройством (ТИР), в которых зафиксировано субоптимальный ответ на монотерапию антидепрессантами. До начала терапии врачу необходимо тщательно изучить профиль безопасности препарата Кветирон® XR Асино.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата.

Противопоказано одновременное применение ингибиторов цитохрома P450 3A4, таких как ингибиторы ВИЧ-протеазы, азольные противогрибковые препараты, эритромицин, кларитромицин и нефазодон.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Несмотря на то, что кветиапин, в первую очередь, действует на центральную нервную систему, лекарственное средство следует с осторожностью применять в комбинации с другими препаратами, оказывающими подобное действие, и с алкоголем.

Цитохром P450 (CYP) 3A4 является ферментом, главным образом отвечает за метаболизм кветиапина. При исследовании взаимодействия у здоровых добровольцев одновременное применение кветиапина (25 мг) с кетоконазолом (ингибитором CYP3A4) приводило к повышению AUC кветиапина в 5-8 раз. Таким образом, одновременное применение кветиапина с ингибиторами CYP3A4 противопоказано. Также не рекомендуется употреблять грейпфрутовый сок в течение периода лечения кветиапином.

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% экспозиции при применении самого кветиапина, хотя у некоторых пациентов наблюдался больший эффект. В результате этого взаимодействия возможные низкие концентрации в плазме крови, что может повлиять на эффективность терапии кветиапином.

Одновременное применение кветиапина и фенитоина (еще одного индуктора микросомального фермента) приводило к повышению клиренса кветиапина примерно на 450%. Начинать терапию кветиапином пациентам, которые получают индуктор печеночного фермента, можно только тогда, когда 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. Если необходимо, его следует заменить неиндуктором (например, натрия вальпроатом).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном применении таких антидепрессантов как имипрамин (известный ингибитор CYP2D6) или флуоксетин (известный ингибитор CYP3A4 и CYP2D6).

Одновременное применение таких антипсихотиков как рисперидон или галоперидол не вызывало существенных изменений фармакокинетики кветиапина. Одновременное применение кветиапина и тиоридазина приводило к повышению клиренса кветиапина приблизительно на 70%.

При одновременном применении циметидина фармакокинетика кветиапина не менялась.

Фармакокинетика лития не менялась при одновременном применении с кветиапином.

Фармакокинетика натрия вальпроата и кветиапина при их одновременном применении не менялась до клинически достоверного степени.

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.

У пациентов, получавших кветиапин, отмечались случаи ложных положительных результатов ферментного иммуноанализа на наличие метадона и трициклических антидепрессантов. Рекомендуется проверять сомнительные результаты скринингового иммуноанализа с помощью соответствующего хроматографического метода.

### **Особенности применения**

Поскольку кветиапин показан для лечения шизофрении, биполярного расстройства и сопутствующего лечения депрессивных эпизодов у пациентов с депрессивными расстройствами (ДР), следует тщательно рассмотреть профиль безопасности препарата, учитывая установленный конкретному пациенту диагноз и дозу, которую он принимает.

Долговременную эффективность и безопасность сопутствующей терапии для пациентов с ОР не оценивали, однако изучали длительную эффективность и безопасность монотерапии препаратом для взрослых пациентов.

### *Дети*

Кветиапин не рекомендуется для применения у детей из-за отсутствия данных, свидетельствующих в пользу его применения этой возрастной группе.

Клинические исследования кветиапина показали, что, кроме известного профиля безопасности, определенного для взрослых, частота некоторых нежелательных явлений выше у детей, чем у взрослых (повышенный аппетит, рост уровня пролактина в сыворотке крови и экстрапирамидные симптомы (ЭПС)), а также обнаружено одно явление, ранее не наблюдалось в ходе исследований с участием взрослых пациентов (повышение артериального давления). Кроме этого, у детей и подростков наблюдались изменения показателей функции щитовидной железы.

Следует также отметить, что отсроченное влияние лечения Кветирон на рост и половое созревание не изучались в течение периода более 26 недель.

Долговременное влияние на когнитивное и поведенческое развитие неизвестно.

Во время плацебо-контролируемых клинических исследований препарата Кветирон с участием пациентов детского и подросткового возраста лечение кветиапином сопровождалось повышенной по сравнению с плацебо частотой ЭПС у пациентов, леченных по поводу шизофрении и биполярной мании (см. Раздел «Побочные реакции»).

*Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение состояния*

Депрессия при биполярном расстройстве 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.

При лечении пациентов с другими психическими расстройствами следует проводить такие же меры предосторожности, которых придерживаются при лечении пациентов с тяжелыми депрессивными эпизодами.

Пациенты, в анамнезе которых наблюдались события, связанные с суицидом, или, демонстрирующие значительный уровень суицидального мышления до начала терапии, имеют более высокий риск возникновения суицидальных мыслей или попытки суицида и должны находиться под тщательным наблюдением в течение лечения. Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами показал повышенный риск возникновения суицидального поведения у пациентов в возрасте до 25 лет.

Тщательное наблюдение за пациентами, в том числе теми, кто имеет высокий риск, должен сопровождаться медикаментозной терапией, особенно в начале лечения и при последующих изменениях дозы. Пациентов (и смотрителей пациентов) 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.

В краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов с тяжелыми депрессивными эпизодами при биполярных расстройствах повышенный риск возникновения событий, связанных с суицидом наблюдали у молодых больных (до 25 лет), которых лечили кветиапином, по сравнению с

теми, которых лечили плацебо ( 3,0% против 0% соответственно). В клинических исследованиях, участие в которых принимали пациенты с ТИР, частота явлений, связанных с суицидом, у молодых пациентов (в возрасте до 25 лет) составляла 2,1% (3/144) в группе, принимавшей кветиапин, и 1 3% (1/75) в группе плацебо. Ретроспективное исследование кветиапина у пациентов с большим депрессивным расстройством на популяционной основе показало повышенный риск самоповреждения и самоубийства у пациентов в возрасте от 25 до 64 лет без происшествий самоповреждения при применении кветиапина с другими антидепрессантами.

### *Сонливость*

Лечение кветиапином ассоциированное с сонливостью и подобными симптомами, такими как седация (см. Раздел «Побочные реакции»). 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 и пациентов с депрессивными эпизодами при ТИР, в которых возникает сонливость, может потребоваться наблюдение в течение 2 недель после появления сонливости или до тех пор, пока исчезнут симптомы, или может потребоваться рассмотрение вопроса о прекращении лечения.

### *Ортостатическая гипотензия*

Лечение кветиапином сопровождалось ортостатической гипотензией и сопутствующим головокружением 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.

### *Синдром ночного апноэ*

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

### *Сердечно-сосудистые заболевания*

Кветиапин следует с осторожностью применять пациентам с известными сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями или другими состояниями, которые могут привести к артериальной гипотензии. Кветиапин

может вызвать ортостатической гипотензии, особенно в начале титрования дозы, поэтому в таких случаях необходимо снижение дозы или более длительное ее титрования.

### *Судороги*

Во время контролируемых клинических исследований не было разницы между частотой возникновения судорог у пациентов, принимавших кветиапин, и пациентов из группы плацебо. Как и при лечении другими антипсихотическими препаратами, рекомендуется с осторожностью назначать пациентам с судорогами в анамнезе (см. Раздел «Побочные реакции»).

### *Экстрапирамидные симптомы*

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 и тяжелым депрессивным расстройством.

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.

### *Тардитивна дискинезия*

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

### *Злокачественный нейролептический синдром*

Злокачественный нейролептический синдром может быть связан с лечением антипсихотиками, включая кветиапин. Клинические проявления включают гипертермию, изменения психического состояния, ригидность мышц, вегетативную нестабильность и повышение уровня КФК. В таком случае следует прекратить применение кветиапина и начать соответствующее лечение.

### *Тяжелая нейтропения и агранулоцитоз*

Тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) нечасто наблюдалась в клинических исследованиях кветиапина. Сообщалось о агранулоцитоз (тяжелую нейтропению с инфекцией) редко среди пациентов, получавших кветиапин при клинических испытаниях, а также при применении в постмаркетинговый период (в том числе случаи с летальным исходом). Большинство случаев тяжелой нейтропении возникали в пределах двух месяцев от начала терапии кветиапином. Явной связи с дозой не было установлено. В течение постмаркетингового периода нормализация лейкопении и/или нейтропении происходила после прекращения терапии кветиапином. Возможные факторы риска возникновения нейтропении - предварительное существующее снижение лейкоцитов и вызванная лекарственными средствами нейтропения в анамнезе. Имели место случаи агранулоцитоза у пациентов без предварительно существующих факторов риска. Следует рассматривать возможность развития нейтропении у пациентов с инфекцией, особенно при отсутствии очевидных предрасполагающих факторов (а), а также у пациентов с лихорадкой неясного генеза, и применять соответствующие клинические мероприятия. Рекомендуется прекратить лечение кветиапином при уровне нейтрофилов в крови  $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ . Пациентов желательно контролировать по поводу появления признаков и симптомов инфекции и уровень нейтрофилов (пока они не превысят уровень  $<1,5 \times 10^9/\text{л}$  (см. Раздел «Фармакодинамические свойства»)).

Пациентам следует рекомендовать немедленно сообщить о появлении признаков/симптомов, связанных с агранулоцитозом или инфекцией (например, лихорадка, слабость, вялость или боль в горле) в любое время при терапии кветиапином.

#### *Антихолинергические (мускариновые) эффекты.*

Норкветиапин, активный метаболит кветиапина, имеет умеренную или высокую родство до нескольких подтипов мускариновых рецепторов. Это способствует возникновению побочных реакций, отражает антихолинергические эффекты при одновременном применении кветиапина и других препаратов, обладающих антихолинергические эффекты в условиях передозировки. Кветиапин следует применять с осторожностью пациентам, получающим препараты с антихолинергическими (мускариновыми) эффектами. Кветиапин следует применять с осторожностью пациентам с текущим диагнозом или предыдущим анамнезом задержки мочи, клинически значимой гипертрофии предстательной железы, кишечной непроходимости или связанных с ней состояний, повышенного внутриглазного давления или узкоугольной глаукомы.

#### *Взаимодействия*

См. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий».

Одновременное применение кветиапина с мощным индуктором печеночного фермента, таким как карбамазепин или фенитоин, существенно снижает концентрацию кветиапина в плазме крови, что может сказаться на эффективности терапии кветиапином. Лечение кветиапином пациентов, получающих индуктор печеночного фермента, можно начинать только в том случае, если врач считает, что польза от применения кветиапина преобладает рисками от отмены индуктора печеночного фермента. Важно, чтобы любые изменения применения индуктора происходили постепенно. Если нужно, следует заменить его на неиндуктор (например, натрия вальпроат).

### *Влияние на массу тела*

Во время лечения кветиапином сообщали об увеличении массы тела, которую при применении антипсихотических препаратов следует контролировать и клинически корректировать.

### *Гипергликемия*

Гипергликемия и/или развитие или обострение сахарного диабета иногда были связаны с кетоацидозом или комой, о которых редко сообщали, включая несколько случаев с летальным исходом (см. Раздел «Побочные реакции»). Были сообщения о нескольких случаях с предыдущим увеличением массы тела, может быть благоприятным фактором. Соответствующий клинический мониторинг желательно проводить в соответствии с существующими инструкциями по применению антипсихотических средств. Пациенты, которые лечатся любыми антипсихотическими лекарственными средствами, в том числе кветиапином, должны находиться под наблюдением относительно возникновения признаков и симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость), а пациентам, страдающим сахарным диабетом, или с факторами риска сахарного диабета, следует регулярно проверяться относительно ухудшения контроля уровня глюкозы. Массу тела следует постоянно контролировать.

### *Липиды*

Повышение уровня триглицеридов, ЛПНП и общего холестерина, а также снижение уровня холестерина ЛПВП наблюдали в клинических исследованиях кветиапина (см. Раздел «Побочные реакции»). При изменении уровня липидов следует назначать соответствующее лечение.

### *Метаболические нарушения*

Учитывая изменения, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, относительно показателей массы тела, глюкозы крови (см. Гипергликемия) и липидов существует вероятность ухудшения профиля метаболического риска у отдельных пациентов, при котором следует назначить соответствующее лечение.

### *Удлинение интервала QT*

В ходе клинических исследований и при применении согласно Инструкции по применению кветиапин не вызывало устойчивого увеличения абсолютных QT-интервалов. Однако при передозировке наблюдалось удлинение интервала QT. 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. Также следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина с другими лекарственными средствами, что, как известно, удлиняют интервал QT или при одновременном применении с нейролептиками, особенно у пациентов пожилого возраста, больным с врожденным синдромом удлинения интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией или гипомагниемией (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Отмена приема препарата*

Острые симптомы отмены приема препарата, такие как бессонница, тошнота, головная боль, диарея, рвота, головокружение и раздражительность были описаны после внезапной отмены кветиапина. Поэтому рекомендуется постепенная отмена приема препарата в период минимум от одной до двух недель (см. Раздел «Побочные реакции»).

### *Пациенты пожилого возраста с психозом, связанным с деменцией*

Кветиапин не рекомендуется для лечения психоза, связанного с деменцией.

В ходе рандомизированных плацебо исследований у больных деменцией при применении некоторых атипичных антипсихотиков наблюдалось повышение приблизительно в 3 раза риска возникновения сердечно-сосудистых нежелательных явлений. Механизм такого повышения риска неизвестен. Повышенный риск не может быть исключен для других антипсихотиков или для других категорий пациентов. Кветиапин следует применять с осторожностью пациентам с факторами риска инсульта.

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 по изучению кветиапина у пациентов пожилого возраста, страдающих деменцией, причинной связи между лечением кветиапином и летальным исходом установлено не было.

### *Дисфагия*

При применении кветиапина отмечалась дисфагия. Следует с осторожностью применять кветиапин пациентам, которым грозит риск аспирационной пневмонии.

### *Запоры и непроходимость кишечника*

Запор - фактор 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.

### *венозная тромбоземболия*

На фоне применения нейролептических средств отмечались случаи венозной тромбоземболии (ВТЭ). Поскольку у пациентов, применяющих нейролептики, часто имеющиеся приобретенные факторы риска развития ВТЭ, все возможные факторы риска появления ВТЭ следует определить до и во время терапии кветиапином и принять меры.

### *Влияние на печень*

Лечение кветиапином следует прекратить при развитии желтухи.

### *Панкреатит*

Сообщалось о случаях панкреатита в клинических испытаниях и в течение постмаркетингового применения, но взаимосвязь ни был установкой. В сообщениях течение постмаркетингового применения многие пациенты имели факторы, известные как такие, которые ассоциируются с панкреатитом, как увеличение триглицеридов (см. Раздел «Особенности применения», подраздел «Липиды»), желчные камни и употребление алкоголя.

### *Кардиомиопатия и миокардит*

При проведении клинических исследований, а также в течение постмаркетингового периода сообщали о кардиомиопатией и миокардит, однако причинно-следственная связь с применением кветиапина не было установлено. Следует повторно оценить целесообразность применения кветиапина пациентам с подозрением на кардиомиопатией или миокардит.

### *Дополнительная информация*

Данные по применению кветиапина в комбинации с дивалпроексом или литием при маниакальных эпизодах умеренной или тяжелой степени ограничены; однако комбинированная терапия переносилась хорошо (см. разделы «Побочные реакции» и «Фармакодинамические свойства»). Эти данные показали аддитивный эффект на третьей неделе лечения.

### *Лактоза*

Таблетки кветиапина содержат лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, тотальной лактазной недостаточностью или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует применять этот препарат.

### *Неправильное применение и злоупотребление*

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

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

Учитывая основное действие кветиапина на центральную нервную систему препарат может влиять на виды деятельности, требующие внимательности. Поэтому пациентам не рекомендуется управлять автомобилем и пользоваться механизмами, пока не будет выяснено индивидуальной чувствительности к такому воздействию.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Беременность

Безопасность и эффективность применения кветиапина у беременных женщин не установлены. В настоящее время нет полученных в ходе исследований на животных доказательств негативного воздействия. Возможное влияние на органы зрения плода не изучали. Согласно информации о нескольких беременностях, в течение которых применялся кветиапин, сообщали о развитии

симптомов неонатальной абстиненции у новорожденных. Поэтому в период беременности кветиапин можно назначать, только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. У новорожденных, матери которых принимали кветиапин в период беременности, наблюдались симптомы отмены препарата.

Существуют опубликованы сообщения, кветиапин проникает в грудное молоко, хотя степень проникновения препарата в молоко неизвестен. Кормления грудью, желательно прекратить кормление во время лечения кветиапином.

Новорожденные, матери которых в III триместре принимали антипсихотические препараты (в том числе кветиапин), имеют риск возникновения побочных реакций, включая экстрапирамидные симптомы и / или симптомы отмены, которые могут изменяться по степени тяжести и длительности после родов. Наблюдались следующие побочные реакции - возбуждение, артериальная гипертензия, гипотензия, тремор, сонливость, нарушения дыхания или расстройства питания. Таким образом, новорожденные должны находиться под тщательным наблюдением.

#### Кормление грудью

Существуют опубликованы сообщения, кветиапин проникает в грудное молоко, хотя степень проникновения препарата в молоко неизвестен. Кормления грудью, желательно прекратить кормление во время лечения кветиапином.

#### **Способ применения и дозы**

Для каждого показания существуют различные схемы дозирования. Следует убедиться, что пациенту назначено дозировки, видповиае его состояния.

Кветиапин следует применять 1 раз в сутки, натощак. Таблетки следует глотать целиком, не разламывая, не разжевывая и не измельчая их.

*Для лечения шизофрении и маниакальных эпизодов от умеренной до тяжелой степени при биполярном расстройстве*

Кветиапин следует применять по крайней мере за 1 час до еды. Суточная доза в начале терапии составляет 300 мг в первый день и 600 мг на второй день. Рекомендуемая суточная доза - 600 мг, однако если клинически обосновано, дозу можно повысить до 800 мг в сутки. Дозу следует корректировать в рамках диапазона эффективных доз - от 400 мг до 800 мг в сутки - в зависимости от клинического ответа и переносимости. Для поддерживающей терапии при шизофрении нет необходимости в коррекции дозы.

*Для лечения депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве*

Кветиапин следует применять перед сном. Общая суточная доза для первых четырех дней лечения составляет 50 мг (в 1-й день), 100 мг (на 2-й день), 200 мг (на 3-й день) и 300 мг (на 4-й день). Рекомендуемая суточная доза - 300 мг. В клинических исследованиях не наблюдалось дополнительного преимущества в группе применения 600 мг по сравнению с группой 300 мг (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Доза 600 мг может быть эффективной для некоторых пациентов. Дозы выше 300 мг должен назначать врач с опытом лечения биполярного расстройства. Клинические исследования показывают, что для отдельных пациентов в случае возникновения проблем, связанных с непереносимостью препарата, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы до минимальной - 200 мг.

#### *Для профилактики рецидива заболевания при биполярном расстройстве*

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

#### *Для сопутствующего лечения тяжелых депрессивных эпизодов при ТИР*

Кветиапин следует принимать перед сном. Суточная доза в начале терапии составляет 50 мг в 1-й и на 2-й день, и 150 мг - на 3-й и 4-й день. В ходе краткосрочных исследований сопутствующей терапии (с амитриптилином, бупропионом, циталопрамом, дулоксетином, эсциталопрамом, флуоксетином, пароксетином, сертралином и венлафоксином) антидепрессивный эффект наблюдался при дозах 150 и 300 мг/сут и при дозе 50 мг/сут - в ходе короткоочасного исследования монотерапии. При применении высоких доз препарата риск развития побочных реакций увеличивается. Поэтому врачу следует убедиться, что для лечения применяется самая низкая эффективная доза, начиная с 50 мг/сут. Потребность в увеличении дозы с 150 до 300 мг/сут должна основываться на оценке состояния отдельного пациента.

#### *Перевод с препарата Кветирон, таблетки с немедленным высвобождением действующего вещества*

Для удобного дозирования пациентов, которых лечат отдельными дозами препарата Кветирон (таблетки с немедленным высвобождением действующего вещества), можно перевести на препарат Кветирон® XR Асино в эквивалентной

общей суточной дозе, которую принимать 1 раз в сутки. Для обеспечения поддержания клинического ответа может потребоваться период титрования дозы.

### *Пациенты пожилого возраста*

Как и другие антипсихотические и антидепрессанты, кветиапин следует с осторожностью применять у пациентов пожилого возраста, особенно в начале лечения и подбора дозы. Может потребоваться более медленное титрование дозы кветиапина, а суточная терапевтическая доза может быть ниже, чем та, что применяют младшим пациентам. Средний клиренс кветиапина был снижен на 30-50% у лиц пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами. Лечение пациентов пожилого возраста следует начинать с дозы 50 мг/сут. Дозу можно увеличивать постепенно на 50 мг/сут до достижения эффективной дозы в зависимости от клинического ответа и переносимости лечения у каждого отдельного пациента. Пациентам пожилого возраста с депрессивными эпизодами при ТИР прием следует начинать с 50 мг/сут в 1-3-й день, увеличивая дозу до 100 мг/сут на 4-й день и 150 мг/сут на 8-й день. Нужно применять самую низкую эффективную дозу, начиная с 50 мг/сут. Если, исходя из оценки конкретного пациента, необходимо увеличение дозы до 300 мг/сут, этого не следует делать раньше, чем через 22 дней лечения.

У пациентов в возрасте от 65 лет с депрессивными эпизодами при биполярном расстройстве безопасность и эффективность не исследовали.

### *Нарушение функции почек*

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с нарушением функции почек.

### *Нарушение функции печени*

Кветиапин активно метаболизируется в печени. Поэтому кветиапин следует применять с осторожностью пациентам с известными нарушениями функции печени, особенно в начальный период подбора дозы. Лечение пациентов с нарушениями функции печени следует начинать с дозы 50 мг/сут. Дозу можно увеличивать с шагом 50 мг/сут до достижения эффективной дозы, в зависимости от клинического ответа и переносимости каждого отдельного пациента.

### **Дети**

Кветиапин не рекомендуется для применения у детей из-за отсутствия данных, свидетельствующих в пользу его применения этой возрастной группе.

## **Передозировка**

### Симптомы

Данные о передозировке кветиапином в клинических исследованиях ограничены. 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 (см. Раздел «Особенности применения»).

### Лечение

Специфического антидота к кветиапину нет. В случаях тяжелых признаков следует рассмотреть необходимость применения разнонаправленных мероприятий и интенсивной терапии, включая восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей, обеспечение адекватной оксигенации и вентиляции легких, мониторинг и поддержку деятельности 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.

В случаях стойкой артериальной гипотензии при передозировке кветиапина следует применять соответствующие меры, такие как введение жидкости и/или симпатомиметиков (следует избегать применения адреналина и допамина, поскольку стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов может углубить гипотонию в условиях блокирования  $\alpha$ -адренорецепторов, вызванного кветиапином).

Поскольку профилактику абсорбции при передозировке не изучались, следует учитывать необходимость промывание желудка (после интубации, если пациент потерял сознание), а также применение активированного угля вместе со слабительным средством.

Тщательный медицинский контроль и мониторинг должны продолжаться до полного выздоровления пациента.

В случае передозировки препаратом Кветирон®XR Асино с пролонгированным высвобождением наблюдается задержка пиковой седации и пикового импульса и длительного восстановления по сравнению с передозировкой препарата

Кветирон.

В случае передозировки кветиапином пролонгированного высвобождения сообщали о формировании желудочного фармакобезоару, рекомендуется проводить соответствующую диагностическую визуализацию для дальнейшего лечения пациентов.

В некоторых случаях было успешно проведено эндоскопическое удаление фармакобезоару.

### **Побочные реакции**

При приеме кветиапина чаще сообщали о таких побочных реакциях: сонливость, головокружение, сухость во рту, астения легкой степени, запор, тахикардия, ортостатическая гипотензия и диспепсия.

Как и в других антипсихотических средств, применение кветиапина сопровождалось увеличением массы тела, обмороки, злокачественный нейрорептический синдромом, лейкопения и периферическими отеками.

Частота возникновения нежелательных явлений при лечении кветиапином приведена ниже такой классификации: очень часто ( $> 1/10$ ), часто ( $> 1/100$  до  $<1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$  до  $<1/100$ ), редко ( $> 1/10000$  до  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ) и частота неизвестна (невозможно оценить, исходя из существующих данных).

*Со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто - снижение уровня гемоглобина<sup>22</sup>; часто - лейкопения<sup>1,28</sup>, уменьшение количества нейтрофилов, повышение уровня еозинофилов<sup>27</sup>; нечасто - тромбоцитопения<sup>13</sup>, нейтропения<sup>1</sup>, анемия редко - агранулоцитоз<sup>26</sup>.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто - гиперчувствительность (в том числе аллергические реакции кожи) очень редко - анафилактические реакция<sup>5</sup>.

*Со стороны эндокринной системы:* часто - гиперпролактинемия<sup>15</sup>, снижение общего  $T_4$ <sup>24</sup>, снижение свободного  $T_4$ <sup>24</sup>, снижение общего  $T_3$ <sup>24</sup>, повышение ТТГ<sup>24</sup>; нечасто - снижение свободного  $T_3$ <sup>24</sup>, гипотиреозидизм<sup>21</sup>; очень редко - неадекватная секреция АДГ.

*Нарушение метаболизма и трофики:* очень часто - повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови<sup>10,30</sup>, повышение общего холестерина (особенно холестерина ЛПНП)<sup>11,30</sup>, снижение холестерина ЛПВЩ<sup>17,30</sup>, повышение массы тела<sup>8,30</sup>; часто - усиление аппетита, повышение уровня глюкозы в крови до уровней гипергликемии<sup>6,30</sup>; нечасто - гипонатриемия<sup>19</sup>,

сахарный диабет<sup>1,5</sup>; редко - метаболический синдром<sup>29</sup>.

*Со стороны психики:* часто - необычные сны и ночные кошмары, суицидальные мысли и суицидальное поведение<sup>20</sup>; редко - сомнамбулизм и связанные с этим явления, такие как разговоры во сне и расстройства пищевого поведения во сне.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - головокружение<sup>4,16</sup>, сонливость<sup>2,16</sup>, головная боль, экстрапирамидные симптомы<sup>1,20</sup>; часто - дизартрия; нечасто - судороги<sup>1</sup>, синдром беспокойных ног, тардитивная дискинезия<sup>1,5</sup>, неприятность<sup>4,16</sup>.

*Со стороны сердца:* часто - тахикардия<sup>4</sup>, palpitation<sup>23</sup>; нечасто - пролонгация интервала QT<sup>1,12,18</sup>, брадикардия<sup>32</sup>.

*Со стороны органа зрения:* часто - нечеткость зрения.

*Со стороны сосудов:* часто - ортостатическая гипотензия<sup>4,16</sup>; редко - венозная тромбоемболия<sup>1</sup>; частота неизвестна - инсульт<sup>33</sup>.

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

*Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения:* часто - одышка<sup>23</sup>; нечасто - ринит.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - сухость во рту; часто - запор, диспепсия, тошнота<sup>25</sup>; нечасто - дисфагия<sup>7</sup>; редко - панкреатит<sup>1</sup>, кишечная непроходимость/илеус.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - повышение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови<sup>3</sup>, повышение уровня гамма-ГТЗ; нечасто - повышение уровня аспартаттрансаминазы (АСТ) 3 в сыворотке крови редко - желтушность<sup>5</sup>, гепатит.

*Со стороны кожи и подкожной ткани:* очень редко - ангионевротический набряк<sup>5</sup>, синдром Стивенса-Джонсона<sup>5</sup>, частота неизвестна - мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, реакции лекарственного средства с эозинофилией и системными симптомами.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* очень редко - рабдомиолиз.

*Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния:* частота неизвестна - синдром отмены препарата в новорожденных<sup>31</sup>.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* нечасто - половая дисфункция редко - приапизм, галакторея, отеки молочных желез, менструальные расстройства.

*Общие нарушения и состояния в месте введения:* очень часто - симптомы отмены (отмены) <sup>1,9</sup>; часто - легкая астения, периферические отеки, раздражительность, пирексия, редко - злокачественный нейролептический синдром<sup>1</sup>, гипотермия.

*Изменения лабораторных показателей:* редко - повышение уровня КФК в крови <sup>14</sup>.

(1) См. «Особенности применения».

(2) Сонливость может возникать, как правило, в течение первых двух недель лечения и обычно исчезает при продолжении применения кветиапина.

(3) бессимптомные повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови (АЛТ, АСТ) или гамма-глутамилтрансферазы наблюдались у некоторых пациентов при применении кветиапина. Такие повышения были обычно обратимыми при продолжении лечения кветиапином.

(4) Как и другие антипсихотические препараты с блокирующим действием на  $\alpha_1$ -адренорецепторы, кветиапин часто может индуцировать возникновение ортостатической гипотензии, что сопровождается головокружением, тахикардией, у некоторых пациентов - обмороки, особенно в период подбора начальной дозы (см. Раздел «Особенности применения »).

(5) Определение частоты побочных реакций базируется только на постмаркетинговых данных применение кветиапина в лекарственной форме с быстрым высвобождением.

(6) Уровень глюкозы в крови натощак > 126 мг/дл (> 7,0 ммоль/л) или уровень глюкозы в крови не натощак > 200 мг/дл

(> 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) Основывается на > 7% увеличении массы тела по сравнению с исходным. Возникает преимущественно в течение первых недель лечения.

(9) Симптомы отмены, которые наблюдались чаще в ходе кратковременных плацебо-контролируемых клинических исследований монотерапии, в которых оценивали симптомы отмены: бессонница, тошнота, головная боль, диарею, рвоту, головокружение и раздражительность. Частота возникновения таких реакций выражено уменьшалась через 1 неделю после прекращения лечения.

(10) Триглицериды > 200 мг/дл (> 2,258 ммоль/л) (пациенты в возрасте > 18 лет) или > 150 мг/дл (1,694 ммоль/л) (пациенты в возрасте <18 лет) по крайней мере во время одного обследования.

- (11) Холестерин > 240 мг/дл (> 6,2064 ммоль/л) (пациенты в возрасте > 18 лет) или > 200 мг/дл (5,172 ммоль/л) (пациенты в возрасте <18 лет) по крайней мере во время одного обследования. Повышение уровня ЛПНП холестерина > 30 мг/дл (0,769 ммоль/л) наблюдалось очень часто. Средняя величина изменения среди пациентов, у которых отмечено повышение, составляла 41,7 мг/дл (> 1,07 ммоль/л).
- (12) См. текст ниже.
- (13) Тромбоциты <100 x 10<sup>9</sup>/л как минимум в одном случае.
- (14) Исходя из сообщений клинических исследований побочные реакции, повышение уровня КФК в крови не связанные со злокачественным нейролептическим синдромом.
- (15) Уровни 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 приводить к падению.
- (17) ЛПВП холестерин <40 мг/дл (1,025 ммоль/л) у мужчин; <50 мг/дл (1,282 ммоль/л) у женщин в любое время.
- (18) Продолжительность интервала QT от <450 мсек до ≥ 450 мс с увеличением на ≥ 30 мсек. В плацебо-контролируемых испытаниях с кветиапином среднее изменение и частота пациентов, перешедших на клинически значимый уровень, похожая между кветиапином и плацебо.
- (19) Смещение от > 132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л по крайней мере во время одного обследования.
- (20) О случаях суицидальных мыслей и суицидального поведения сообщали во время терапии кветиапином пролонгированного действия или сразу после прекращения лечения.
- (21) См. раздел «Фармакодинамические свойства».
- (22) Снижение уровня гемоглобина в ≤ 13 г/дл (8,07 ммоль/л) у мужчин, ≤ 12 г/дл (7,45 ммоль/л) у женщин по крайней мере во время одного обследования наблюдалось в 11% пациентов, принимали кветиапин во всех исследованиях, включая открытые продолжения исследований. Для этих пациентов среднее максимальное снижение уровня гемоглобина в любое время составляло 1,5 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 <0,8х НМН (пкмоль/л) и отклонения ТТГ составляет > 5 мМЕ/л в любое время.
- (25) Согласно увеличением частоты случаев рвоты у пациентов пожилого возраста (≥65 лет).
- (26) Отклонение нейтрофилов от ≥ 1,5x10<sup>9</sup>/л от базового до <0,5x10<sup>9</sup>/л в любое время в течение лечения и на основании пациентов с тяжелой нейтропенией (<0,5 x 10<sup>9</sup>/л) и инфекцией во время

всего лечение кветиапином клинических испытаний.

(27) Основанное 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) Основанное 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) Согласно сообщениям побочных реакций по 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.

(31) См. «Особенности применения».

(32) может возникнуть во время или близко от начала терапии и ассоциироваться с гипотензией и/или обмороком. Частота возникновения основывается на сообщениях о побочных реакций брадикардии и связанных с этим явлений, которые наблюдались во всех клинических исследованиях кветиапина.

(33) На основе одного ретроспективного НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО эпидемиологического исследования.

О случаях удлинённого интервала QT, желудочковой аритмии, внезапного неясного летального исходу, остановки сердца и аритмии типа «*torsade de pointes*» сообщалось при применении нейролептических лекарственных средств и считаются специфическими к этому классу препаратов.

В связи с лечением кветиапином сообщали о сильных кожные побочные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакции с эозинофилией и системные симптомы.

### *Дети.*

Указанные выше побочные реакции, которые наблюдались у взрослых, имеют место у детей и подростков. В таблице ниже собрано побочные реакции с высокой частотой возникновения в этой возрастной группе пациентов (10-17 лет) или, не наблюдали у взрослых больных.

Побочные реакции расположены в зависимости от их частоты с использованием следующих категорий: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) и очень редко ( $< 1/10\ 000$ ).

*Эндокринологические нарушения:* очень часто - повышение уровня пролактину<sup>1</sup>.

*Со стороны обмена веществ и питания:* часто - усиление аппетита.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - экстрапирамидные симптомы<sup>3,4</sup>; часто - потеря сознания.

*Сосудистые нарушения:* очень часто - повышение артериального тиску<sup>2</sup>.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто - ринит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто - рвота.

*Общие нарушения и реакции в месте введения препарата:* часто - дративливість<sup>3</sup>.

1. Уровни пролактина (пациенты <18 лет):> 20 мкг/л (> 869,56 пкмоль/л) у мужчин;

> 26 мкг/л (> 1130,428 пкмоль/л) у женщин в любое время. Менее 1% пациентов имели повышение уровня пролактина > 100 мкг/л.

2. На основе отклонения выше клинически значимых границ (адаптированные Национальным Институтом Здравоохранения критерии) или повышение > 20 мм рт. ст. для систолического или > 10 мм рт. ст. для диастолического артериального давления в любое время, полученного из краткосрочных (3-6 недель) плацебо-контролируемых исследований с участием детей и подростков.

3. Примечание: частота соответствует такой, что наблюдалась у взрослых, но раздражительность может быть связана с различными клиническими проявлениями у детей и подростков по сравнению со взрослыми.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте. Не требует особых условий хранения.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 6 блистеров в картонной пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ФАРМАТЕН ИНТЕРНЕШНЛ С.А.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Индастриал Парк Сапес, Префектура Родопи, блок №5, Родопи 69300, Греция.

**Источник инструкции**

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