

Состав

действующее вещество: кветиапин;

1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 25 мг кветиапина фумарата эквивалентно кветиапину;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая; повидон К29-32; кальция гидрофосфат дигидрат; натрия крахмальгликолят (тип А); лактоза, моногидрат; стеарат магния;

оболочка Opadry II Pink 33G34594 (гипромелоза 6сР; титана диоксид (Е 171); лактоза, моногидрат; макрогол 3350; триацетин; железа оксид желтый (Е 172); железа оксид красный (Е 172)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 25 мг: светло-оранжевого цвета круглые двояковыпуклые, с надписью Q с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Антипсихотические средства. Код АТХ N05A H04.

Фармакодинамика

Механизм действия.

Кветиапин – атипичное антипсихотическое средство. Кветиапин и активный метаболит норкветиапин взаимодействуют с разными типами нейромедиаторных рецепторов. Кветиапин и норкветиапин обладают высокой селективностью к рецепторам серотонина (5-НТ₂) и рецепторам допамина D₁ и D₂ в головном мозге. Именно эта комбинация рецепторного антагонизма с большей селективностью к 5-НТ₂ рецепторам в отношении рецепторов D₂ считается способствующей клиническим антипсихотическим эффектам и низкой склонности к экстрапирамидным побочным симптомам препарата Кветиксол по сравнению с типичными антипсихотическими препаратами. Кветиапин и норкветиапин также имеют высокое родство с гистаминергическими и α₁-адренергическими рецепторами, но меньшее родство с α₂-адренорецепторами и серотониновыми 5-НТ_{1А}-рецепторами. Кветиапин не имеет родства с

холинергическими мускариновыми рецепторами или бензодиазепиновыми рецепторами, тогда как норкветиапин имеет умеренное или высокое сродство к нескольким подтипам мускариновых рецепторов, что может объяснять антихолинергические (мускариновые) эффекты.

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

Фармакодинамика.

Известно, что кветиапин активен в тестах антипсихотической активности, такой как условно-рефлекторное избегание. Кветиапин блокирует агонистическое влияние на допамин, что подтверждается результатами оценки поведенческих реакций или электрофизиологических исследований, а также увеличивает концентрацию метаболитов допамина, нейрохимическую экспрессию блокирования рецепторов D₂.

Известно, что в ходе доклинических исследований, в ходе которых проверялась тенденция развития экстрапирамидных симптомов, кветиапин имел атипичный профиль активности и отличался от стандартных антипсихотических препаратов. После длительного применения Кветиапин не приводил к чрезмерной чувствительности допаминовых D₂-рецепторов. Кветиапин в дозах, эффективных для блокады допаминовых D₂-рецепторов, вызывал лишь слабую каталепсию.

Для кветиапина после 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.

Клиническая безопасность

Понятно, что при лечении кветиапином может быть дозозависимое понижение уровня гормонов щитовидной железы.

Существующие данные плацебо-контролируемых исследований с участием пациентов пожилого возраста, страдающих психозом, связанным с деменцией, показывают, что частота возникновения нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы на 100 пациенто-лет в группе кветиапина была не выше, чем у пациентов, получавших плацебо.

Катаракта

Данные клинического исследования по оценке катарактогенного потенциала кветиапина.

(200-800 мг/сут) по сравнению с рисперидоном (2-8 мг/сут) у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством показали, что процент пациентов с повышенным помутнением хрусталика был не выше в группе пациентов, принимавших кветиапин (4 %) по сравнению с теми, кто получал рисперидон (10%) при применении препарата по крайней мере 21 месяц.

Фармакокинетика

Всасывание.

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

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

Фармакокинетика кветиапина и норкветиапина в пределах одобренного диапазона доз линейна.

Распределение.

С белками плазмы крови связывается 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 фекалиями. В ходе исследований в условиях *in vitro* было установлено, что CYP3A4 является основным ферментом, ответственным за метаболизм кветиапина, обусловленный цитохромом P450. Образование и вывод Норкветиапина происходит преимущественно с участием изофермента CYP3A4.

Приблизительно 73% радиоактивной метки выводится с мочой и 21% с фекалиями.

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, которая в 5-50 раз превышала концентрацию, достигаемую при

применении доз для человека в диапазоне от 300 до 800 мг в сутки. На основании этих результатов в условиях *in vitro* маловероятно, что сопутствующее введение кветиапина с другими активными веществами приведет к клинически значимому торможению метаболизма других активных веществ, обусловленному цитохромом P450.

Выведение.

Период полувыведения кветиапина и норкветиапина составляет соответственно примерно 7 часов и 12 часов. 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 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 крови снижается примерно на 25%, но индивидуальные величины клиренса остаются в пределах диапазона, характерного 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 необходима коррекция дозы (см. Способ применения и дозы).

Дети.

Существуют фармакокинетические данные, полученные у детей, принимавших 400 мг кветиапина дважды в сутки. При получении терапевтической дозы уровни начального соединения кветиапина у детей и подростков (10-17 лет) были в

целом похожи на взрослых, хотя C_{max} у детей была на более высоком уровне, чем у взрослых. AUC и C_{max} для наркотиапина были выше, примерно 62% и 49% у детей (10-12 лет), и 28% и 14% у подростков (13-17 лет) соответственно по сравнению с взрослыми.

Показания

Лечение шизофрении.

Лечение биполярных расстройств:

- для лечения маниакальных эпизодов от умеренной до тяжелой степени, связанных с биполярными расстройствами;
- для лечения больших депрессивных эпизодов, связанных с биполярными расстройствами;
- для профилактики рецидивов у пациентов с биполярными расстройствами, у которых маниакальные приступы подвергались лечению кветиапином.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Одновременный прием ингибиторов цитохрома P450 3A4, таких как ингибиторы ВИЧ-протеазы, азольных противогрибковых препаратов, эритромицина, кларитромицина и нефазодона (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Учитывая, что кветиапин в первую очередь действует на ЦНС, Кветиксол следует с осторожностью применять в комбинации с другими препаратами, имеющими подобное действие, и с алкоголем.

Фармакокинетика лития не изменялась при его одновременном применении с кветиапином. Существуют данные, что в рандомизированном исследовании продолжительностью 6 недель при сравнении комбинации лития с кветиапином и плацебо с кветиапином у взрослых пациентов, страдающих острой манией, наблюдалось повышение частоты случаев возникновения экстрапирамидных явлений (особенно тремор), сонливости и увеличения массы добавлением лития по сравнению с группой с добавлением плацебо.

В фармакокинетике натрия вальпроата и кветиапина не было отмечено клинически значимых изменений при их одновременном применении. В ретроспективном исследовании с участием детей и подростков, получавших вальпроат натрия, кветиапин или комбинацию этих препаратов, увеличение количества случаев лейкопении и нейтропении наблюдали в группе, принимавшей оба препарата, по сравнению с группами, которые получали эти лекарственные средства отдельно.

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном применении с риспериδοном или галоперидолом. Одновременное применение кветиапина и тиоридазина приводит к повышению клиренса кветиапина примерно на 70%.

В процессе исследования многократного применения дозы для оценки фармакокинетики кветиапина, который назначали до и во время лечения карбамазепином (известным индуктором печеночного фермента), сопутствующее применение карбамазепина существенно повышало клиренс кветиапина. Это повышение клиренса снижало системную экспозицию кветиапина (измеряемую по площади AUC) до уровня, составлявшего в среднем 13% экспозиции при применении самого кветиапина, хотя у некоторых пациентов наблюдался больший эффект. Вследствие этого взаимодействия возможно снижение концентрации в плазме крови, следовательно, для каждого пациента в зависимости от клинического ответа следует рассматривать необходимость увеличения дозы Кветиксола. Сопутствующее применение Кветиксола с фенитоином (еще одним индуктором микросомального фермента) 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 на рисках, связанных с отменой индуктора печеночного фермента. Важно, что любые изменения в приеме индуктора должны поступать постепенно. Доза кветиапина может быть снижена при отмене фенитоина, карбамазепина или других индукторов печеночных ферментов или при замене препаратом, не оказывающим индуцирующее влияние на микросомальные ферменты печени (например, вальпроат натрия).

CYP3A4 является ключевым ферментом, участвующим в метаболизме кветиапина, который опосредован цитохромом P450. При исследовании взаимодействия у здоровых добровольцев сопутствующее применение кветиапина (25 мг) с кетоконазолом (ингибитором CYP 3A4) приводило к повышению AUC кветиапина в 5-8 раз. Таким образом, сопутствующее применение кветиапина с ингибиторами CYP 3A4 противопоказано. Также не рекомендуется употреблять грейпфрутовый сок в течение периода лечения

кветиапином.

Фармакокинетика кветиапина не изменялась после одновременного применения с циметидином, известным ингибитором фермента P450.

Фармакокинетика кветиапина незначительно изменялась после одновременного применения с антидепрессантами имипрамином (известным ингибитором CYP2D6) или флуоксетином (известным ингибитором CYP3A4 и CYP2D6).

Препарат следует с осторожностью назначать пациентам, получающим другие препараты, обладающие антихолинергическими (мускариновыми) эффектами (см. раздел «Особенности применения»).

Исследования по взаимодействию с сердечно-сосудистыми препаратами не проводились.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кветиапина с лекарственными средствами, нарушающими электролитный баланс или удлиняющими интервал QT.

У пациентов, применявших 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 нескольких показаний, следует тщательно рассмотреть профиль безопасности препарата с учетом установленного конкретного пациента диагноза и дозы, которую он принимает.

Дети

Кветиапин не рекомендуется для применения детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных по применению препарата 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, синкопе) или могут иметь отличные осложнения у детей и подростков (экстрапирамидные симптомы и раздражительность), а также определялось повышение артериального давления, что ранее не наблюдалось в ходе исследований с участием взрослых пациентов. Кроме того, у детей

наблюдались изменения показателей функции щитовидной железы.

Следует также отметить, что отсроченное влияние лечения кветиапином на рост и половое созревание не изучалось в течение более 26 недель. Длительное 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, которых лечили по поводу шизофрении, биполярной мании и депрессии. 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, по состоянию пациентов следует тщательно наблюдать до появления такого улучшения. Согласно общему клиническому опыту, риск суицида может возрасти 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 которым назначают 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, которые соблюдаются 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 нуждаются в тщательном мониторинге во время лечения. Известно, что метаанализ плацебоконтролируемых 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 дальнейших изменениях дозы. Пациентов (и ухаживающих за ними) следует 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 кратковременных плацебо-контролируемых исследованиях с участием пациентов с тяжелыми депрессивными эпизодами при биполярных расстройствах повышенный риск возникновения событий, связанных с суицидом, наблюдали у молодых пациентов (до 25 лет), которых лечили кветиапином, по сравнению с теми, которых лечили. 3,0% против 0% соответственно.

Метаболический риск

Учитывая изменения, которые наблюдались во время 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 (см. раздел «Побочные реакции»).).

Ортостатическая гипотензия

Лечение кветиапином сопровождалось ортостатической гипотензией и сопутствующим головокружением (см. раздел «Побочные реакции»), что подобно сонливости обычно возникает во время периода титрования дозы. Эти явления могут способствовать росту частоты случайных травм (падений), особенно среди пациентов пожилого возраста. Поэтому пациентам следует рекомендовать быть осторожными, пока они не привыкнут к возможным эффектам лекарственного средства.

Кветиксол следует с осторожностью применять пациентам с установленными сердечно-сосудистыми и церебро-васкулярными заболеваниями или другими состояниями, которые могут привести к гипотензии. Кветиапин может вызвать ортостатическую гипотензию, особенно во время начального периода постепенного увеличения дозы.

Если это случится, необходимо уменьшить дозу или скорость постепенного увеличения дозы. Режим медленного титрования может быть рассмотрен для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Судороги

Не было разницы между частотой возникновения судорог у пациентов, принимавших кветиапин, и у тех, кто принимал плацебо. Нет данных о частоте возникновения судорог у пациентов с судорожными нарушениями в анамнезе. Как и при лечении другими антипсихотическими препаратами, рекомендуется соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с судорогами в анамнезе.

Экстрапирамидные симптомы

Известно, что в ходе плацебо-контролируемых исследований кветиапин ассоциировался с ростом частоты возникновения экстрапирамидных симптомов (ЭПС) по сравнению с плацебо у взрослых пациентов, получавших лечение при эпизодах большой депрессии, связанной с биполярным расстройством (см. раздел «Поб . Применение кветиапина ассоциировалось с развитием акатизии, которая характеризовалась субъективно неприятным или вызывающим дистресс, беспокойством и потребностью двигаться, что нередко сопровождалось неспособностью неподвижно сидеть или стоять. Эти явления с более высокой вероятностью наблюдаются в течение первых нескольких недель лечения. Увеличение дозы пациентам, у которых развиваются такие симптомы, может повредить им.

Поздняя дискинезия

При появлении признаков и симптомов тардитивной дискинезии следует рассмотреть вопрос о необходимости снижения дозы или прекращении применения препарата.

Симптомы поздней дискинезии могут ухудшаться и возникать даже после прекращения терапии (см. «Побочные реакции»).

Сонливость и головокружение

Лечение кветиапином связано с сонливостью и подобными симптомами, такими как седация (см. раздел «Побочные реакции»). Сообщалось, что в процессе клинических исследований лечения пациентов с биполярной депрессией такие симптомы возникали, как правило, в течение первых 3 дней лечения и были преимущественно 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.

Синдром ночного апноэ.

Были сообщения о возникновении синдрома ночного апноэ у пациентов, принимавших кветиапин, поэтому следует с осторожностью применять кветиапин пациентам, имеющим синдром ночного апноэ в анамнезе или находящимся в группе риска его развития, например пациенты с избыточной массой тела/ожирением, пациенты мужского пола, пациенты, получающие сопутствующую терапию препаратами, подавляющими ЦНС.

Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром может быть связан с лечением антипсихотическими препаратами, включая кветиапин. Клинические проявления включают гипертермию, изменение психического состояния, ригидность мышц, вегетативную нестабильность и повышение уровня креатинфосфокиназы. В таком случае следует прекратить применение препарата и начать соответствующее лечение.

Тяжелая нейтропения и агранулоцитоз

Известно, что в ходе исследований с применением кветиапина возникала тяжелая нейтропения (количество нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$). Большинство случаев тяжелой нейтропении возникали в течение нескольких месяцев после начала терапии кветиапином. Очевидной дозозависимости нет. В постмаркетинговом периоде сообщали о случаях тяжелой нейтропении с летальным исходом. Возможные факторы риска возникновения нейтропении включают наблюдавшееся ранее снижение числа лейкоцитов и наличие в анамнезе нейтропении, вызванной лекарственными средствами. Имели место случаи агранулоцитоза у пациентов без предварительно существующих факторов риска. Применение кветиапина пациентам с количеством нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ следует прекратить. Необходимо наблюдать за пациентами по выявлению у них симптомов инфекции и следить за количеством нейтрофилов (пока она не будет превышать $1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Следует рассматривать возможность развития нейтропении у пациентов с инфекцией, особенно в случае отсутствия очевидных предрасполагающих факторов (а), а также у пациентов с лихорадкой невыясненного генеза, и применять соответствующие клинические меры. Пациентам следует рекомендовать немедленно сообщить о появлении симптомов, которые соответствуют агранулоцитозу или инфекции (например, повышение температуры, слабость, вялость или боль в горле), в любой период лечения кветиапином, а также следует своевременно осуществлять мониторинг количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов. при отсутствии провоцирующих факторов.

Антихолинергические (мускариновые) эффекты

Норкветиапин, активный метаболит кветиапина, имеет умеренное или высокое сродство к нескольким подтипам мускариновых рецепторов. Это способствует побочным реакциям, что отражает антихолинергические эффекты при применении кветиапина в рекомендуемых дозах, при одновременном применении кветиапина и других препаратов, имеющих антихолинергические эффекты, и в условиях передозировки. Кветиапин следует с осторожностью применять пациентам, получающим лекарство, имеющие антихолинергические (мускариновые) эффекты. Кветиапин следует с осторожностью применять пациентам с задержкой мочи, значительной гипертрофией предстательной железы, кишечной непроходимостью, повышенным внутриглазным давлением или закрытоугольной глаукомой, имеющимся у пациента на момент лечения или в анамнезе (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды», «Побочные реакции», «Фармакодинамические свойства», «Передозировка»).

Внезапное прекращение приема препарата

После внезапного прекращения лечения высокими дозами антипсихотических препаратов очень редко были описаны острые симптомы отмены, такие как тошнота, рвота, головные боли, диарея, головокружение, раздражительность и бессонница. Сообщалось о рецидивах психотических симптомов и появлении таких расстройств как самопроизвольные движения (например, акатизия, дистония и дискинезия). Поэтому рекомендуется постепенное прекращение приема как минимум от 1 до 2 недель.

Взаимодействие

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

Одновременное применение кветиапина с мощными индукторами печеночного фермента, такими как карбамазепин или фенитоин, существенно снижает концентрацию кветиапина в плазме крови, что может снизить его эффективность. Лечение Кветиксолом пациентов, получающих индуктор печеночного фермента, можно начинать только в том случае, если врач считает, что польза от применения препарата превалирует от отмены индуктора печеночного фермента. Важно, чтобы какие-либо изменения применения индуктора происходили постепенно. При необходимости следует заменить его на неиндуктор (например, натрия вальпроат).

Воздействие на массу тела

Во время лечения кветиапином сообщали об увеличении массы тела, которую при применении антипсихотических препаратов следует контролировать и корректировать в соответствии с рекомендациями по применению антипсихотиков.

Гипергликемия

В редких случаях сообщали о появлении гипергликемии и/или развитии или обострении сахарного диабета, иногда сопровождавшегося кетоацидозом или комой, включая несколько случаев со летальным исходом (см. раздел «Побочные реакции»). В некоторых случаях эти явления возникали у пациентов с увеличенной массой тела, что могло быть предрасполагающим фактором. Рекомендуется осуществлять адекватный клинический контроль в соответствии с рекомендациями для применения антипсихотических средств. За пациентами, которым проводится лечение каким-либо антипсихотическим средством, включая кветиапин, следует проводить наблюдения для выявления возможных признаков и симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость), а за пациентами с сахарным диабетом или факторами риска развития сахарного диабета требуется проводить регулярное наблюдение для выявления возможного ухудшения контроля глюкозы. Необходимо регулярно контролировать массу тела.

Липиды.

Описаны случаи увеличения уровня триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и общего холестерина, а также уменьшения уровня липопротеидов высокой плотности (см. раздел Побочные реакции). При изменении уровня липидов следует проводить лечение согласно клиническим показаниям.

Увеличение интервала QT.

При проведении клинических исследований и применении кветиапина в соответствии с инструкцией не отмечалось устойчивое увеличение абсолютной величины интервала QT. В рамках постмаркетингового применения удлинение интервала QT было зафиксировано при приеме терапевтических доз (см. «Побочные реакции») и передозировке (см. раздел «Передозировка»). Как и в случае других антипсихотиков, следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или пациентам с удлиненным интервалом QT в семейном анамнезе. В случае назначения кветиапина одновременно с препаратами, увеличивающими интервал QT или другими нейрорептиками, необходимо соблюдать осторожность (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), особенно пациентам пожилого возраста, пациентам с

врожденным синдромом увеличения интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией или гипомагниемией.

Кардиомиопатия и миокардит.

Были сообщения о возникновении кардиомиопатии и миокардита при приеме кветиапина в клинических исследованиях и постмаркетинговом периоде (см. раздел «Побочные реакции»). У пациентов с подозрением на кардиомиопатию или миокардит следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения кветиапином.

Пациенты пожилого возраста с психозом, связанным с деменцией

Кветиксол не одобрен для лечения психоза, связанного с деменцией.

У больных деменцией при применении некоторых атипичных антипсихотиков наблюдалось повышение почти в 3 раза риска возникновения нежелательных цереброваскулярных явлений. Механизм такого повышения риска неизвестен. Повышенный риск не может быть исключен для других антипсихотиков или других категорий пациентов. Кветиапин следует применять с осторожностью пациентам с наличием факторов риска развития инсульта.

По данным метаанализа атипичных антипсихотиков известно, что пациенты пожилого возраста, страдающие психозом, связанным с деменцией, составляют группу повышенного риска летального исхода по сравнению с плацебо. Однако по данным двух 10-недельных плацебо-контролируемых исследований применение кветиапина в одинаковых популяциях (средний возраст 83 года, диапазон 56-99 лет) летальность у пациентов, лечившихся кветиапином, составила 5,5% по сравнению с 3,2% у плацебо- группы. Летальность пациентов во время исследований была по разным причинам, ожидаемым для этой популяции пациентов.

Пациенты пожилого возраста с болезнью Паркинсона/паркинсонизмом

Ретроспективное исследование популяционного уровня, изучавшее применение кветиапина для лечения пациентов с большими депрессивными расстройствами, показало повышенный риск летального исхода у пациентов в возрасте от 65 лет при применении кветиапина. Эта связь не была отмечена при исключении из исследования пациентов с болезнью Паркинсона. Необходимо соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам пожилого возраста с болезнью Паркинсона.

Дисфагия.

При применении кветиапина отмечалась дисфагия (см. «Побочные реакции»). Следует с осторожностью применять кветиапин пациентам, угрожающим риском аспирационной пневмонии.

Запоры и непроходимость кишечника

Запор является фактором риска развития кишечной непроходимости. При применении кветиапина были зарегистрированы случаи запора и непроходимости кишечника (см. «Побочные реакции»). Эти сообщения включают сообщения о летальных исходах у пациентов с более высоким риском развития кишечной непроходимости, включая тех пациентов, которые получают одновременно несколько лекарственных средств, снижающих перистальтику кишечника, и/или могут не сообщить о симптомах запора. Пациентов с кишечной непроходимостью/илеусом следует контролировать путем тщательного мониторинга и предоставления неотложной медицинской помощи.

Эффекты со стороны печени.

В случае появления желтухи применение кветиапина следует прекратить.

Венозная тромбоэмболия.

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

Панкреатиты.

В клинических исследованиях и в течение постмаркетингового периода сообщалось о случаях панкреатита. Среди сообщений в маркетинговых отчетах отмечалось, что многие пациенты, хотя и не все, имели факторы, как известно, связанные с панкреатитом, такие как повышение уровня триглицеридов, желчные камни и употребление алкоголя.

Дополнительная информация

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

Неправильное применение и злоупотребление.

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

Лактоза

Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с такими 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

Учитывая, что препарат главным образом действует на ЦНС, кветиапин может негативно влиять на виды деятельности, требующие умственной бдительности. Поэтому пациентам не рекомендуется управлять автомобилем или другими механизмами, пока не будет определена индивидуальная чувствительность к такому влиянию.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Безопасность и эффективность препарата в период беременности не установлены, поэтому препарат Кветиксол 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 синдром отмены, которые могут варьировать по тяжести и продолжительности после родов. Были сообщения об ажитации, артериальной гипертензии, артериальной гипотензии, сонливости, респираторном дистресс-синдроме или расстройствах питания. Следовательно, новорожденные должны находиться под кропотливым наблюдением.

Период кормления грудью

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

Способ применения и дозы

Для каждого показания существуют разные схемы дозировки. Следует убедиться, что пациенту назначена дозировка, соответствующая его состоянию. Кветиксол можно принимать независимо от еды.

Взрослые

Для лечения шизофрении

Кветиапин следует принимать дважды в сутки.

Общая суточная доза в течение первых 4 дней терапии составляет 50 мг (1-й день), 100 мг (2-й день), 200 мг (3-й день) и 300 мг (4-й день). Начиная с 4-го дня и далее дозу следует титровать до пределов обычной эффективной дозы 300-450 мг/сут. В зависимости от клинической эффективности и индивидуальной переносимости лечения дозу можно корректировать в пределах 150-750 мг/сут.

Для лечения маниакальных эпизодов от умеренной до тяжелой степени, связанных с биполярным расстройством

Кветиапин следует принимать дважды в сутки.

Общая суточная доза в течение первых четырех дней терапии составляет 100 мг (1-й день), 200 мг (2-й день), 300 мг (3-й день) и 400 мг (4-й день). Дальнейшее повышение дозы до 800 мг/сут на 6-й день должно происходить поэтапно с увеличением дозы не более чем на 200 мг/сут.

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/сут.

Для лечения больших депрессивных эпизодов, связанных с биполярными расстройствами

Препарат Кветиксол следует применять 1 раз в сутки перед сном. Общая суточная доза для первых четырех дней лечения составляет 50 мг (в 1-й день), 100 мг (в 2-й день), 200 мг (в 3-й день) и 300 мг (в 4-й день). Рекомендуемая суточная доза – 300 мг. По данным клинических исследований, в группе применения 600 мг не наблюдалось дополнительных преимуществ по сравнению с группой применения 300 мг. Доза 600 мг может быть эффективна для отдельных пациентов. Дозы свыше 300 мг должен назначать врач с опытом лечения биполярного расстройства. Данные клинических исследований 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 рецидивов у пациентов с биполярными расстройствами

Для предупреждения следующих маниакальных, смешанных или депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве пациентам, у которых был ответ на применение Кветиксола при неотложном лечении биполярного расстройства, следует продолжать лечение препаратом Кветиксол в той же назначенной дозе. Дозу Кветиксола можно корректировать в пределах диапазона доз от 300 до 800 мг/сут, в зависимости от клинического ответа и переносимости каждого отдельного пациента (2 раза в сутки). Важно, чтобы для поддерживающей терапии применяли самые низкие эффективные дозы.

Лица пожилого возраста

Как и другие антипсихотические препараты, Кветиксол следует с осторожностью применять пациентам пожилого возраста, особенно в начале лечения и подбора дозы. Может потребоваться более медленное титрование дозы препарата, а суточная терапевтическая доза может быть ниже, чем применяемые младшим пациентам, в зависимости от клинического ответа и переносимости каждого отдельного пациента. Средний плазменный клиренс кветиапина был снижен на 30-50% у пожилых людей по сравнению с младшими пациентами. У пациентов старше 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 Кветиксол следует применять с осторожностью пациентам с известными нарушениями функции печени, особенно в течение начального периода подбора дозы. Лечение пациентов с нарушениями функции печени следует начинать с дозы 25 мг/сут. Дозу можно увеличивать ежедневно на 25-50 мг/сут до достижения эффективной дозы в зависимости от клинического ответа и переносимости каждого отдельного пациента.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата для лечения детей (до 18 лет) не исследовали, поэтому препарат не следует применять в педиатрической практике.

Передозировка

Симптомы.

В целом симптомы и проявления передозировки, о которых сообщалось, были следствием усиления известных фармакологических эффектов препарата, таких как сонливость и седация, тахикардия, артериальная гипотензия и антихолинергические эффекты.

Передозировка может привести к пролонгации интервала QT, судорогам, эпилептическому статусу, рабдомиолизу, угнетению дыхания, задержке мочи, спутанному сознанию, бреду и/или возбуждению, комы и летальному исходу. Пациенты с существующим тяжелым сердечно-сосудистым заболеванием могут иметь повышенный риск появления эффектов передозировки.

Лечение.

Специфического антидота к кветиапину нет. В случае тяжелой интоксикации следует рассмотреть необходимость применения разнонаправленных мер и рекомендуемых процедур интенсивной терапии, включая восстановление и поддержание проходимости дыхательных путей, обеспечение адекватной оксигенации и вентиляции легких, мониторинг и поддержку деятельности сердечно-сосудистой системы.

Основываясь на данных опубликованной литературы, пациентов с делирием, ажитацией и антихолинергическим синдромом можно лечить введением физостигмина (1-2 мг) под непрерывным ЭКГ-мониторингом. Но это лечение не рекомендовано в качестве стандартного из-за потенциальных негативных эффектов физостигмина на сердечную проводимость. Физостигмин можно использовать только при отсутствии аберрации на ЭКГ. Нельзя применять физостигмин в случае нарушений ритма, блокады сердца какой-либо степени или расширения комплекса QRS.

В случае передозировки кветиапином стойкую артериальную гипотензию лечить путем применения соответствующих мер, таких как внутривенное введение жидкости и/или симпатомиметики.

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 1 час после приема препарата, можно применить активированный уголь вместе с

слабительным средством.

Тщательный медицинский контроль и мониторинг проводить до полного выздоровления пациента.

Побочные реакции

При приеме кветиапина чаще всего сообщали о таких нежелательных реакциях (10%): сонливость, головокружение, сухость во рту, головная боль, синдром отмены, повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови, повышение уровня общего холестерина в сыворотке крови (преимущественно холестерина ЛПНП), снижение холестерина ЛПВП, увеличение массы тела, снижение уровня гемоглобина и экстрапирамидные симптомы.

Частота побочных реакций определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (частоту невозможно определить на основе существующих данных).

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

Со стороны иммунной системы: редко – гиперчувствительность (включая кожные аллергические реакции); очень редко – анафилактическая реакция⁵.

Со стороны эндокринной системы: часто – гиперпролактинемия¹⁵, снижение общего Т4²⁴, снижение свободного Т4²⁴, снижение общего Т3²⁴, повышение ТТГ²⁴; нечасто – уменьшение свободного Т3²⁵, гипотиреоз²¹; очень редко – нарушение секреции антидиуретического гормона.

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 17,³⁰ 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; редко – метаболический синдром²⁹.

Со стороны психики: часто – аномальные сны, ночные кошмары, суицидальные мысли и поведение²⁰; редко – сомнамбулизм и связанные с ним реакции, такие как разговоры во сне и связанные со сном пищевые расстройства.

Со стороны нервной системы: очень часто – головокружение^{4,16}, сонливость^{2,16}, головные боли, экстрапирамидные симптомы^{1,21}; часто – дизартрия; нечасто – судороги¹, синдром беспокойных ног, поздняя дискинезия^{1,5}, потеря сознания^{4,16}.

Со стороны сердца: часто – тахикардия⁴, усиленное сердцебиение²³; нечасто – удлинение интервала QT^{1,12,18}, брадикардия³², частота неизвестна – кардиомиопатия и миокардит.

Со стороны сосудов: часто – ортостатическая гипотензия^{4,16}; редко – венозная тромбоэмболия¹; частота неизвестна – инсульт³³.

Со стороны органов зрения: часто – нечеткость зрения.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения: часто – одышка²³; нечасто – ринит.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – сухость во рту; часто – запор, диспепсия, рвота²⁵; нечасто – дисфагия⁷; редко – панкреатит¹, кишечная непроходимость/иллеус.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто – увеличение уровня трансаминаз (аланинаминотрансфераза³, гамма-глутамилтрансфераза³); нечасто – увеличение уровня аспаргатаминотрансферазы³; редко – желтуха⁵, гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – ангионевротический отек⁵, синдром Стивенса-Джонсона⁵; частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, DRESS-синдром с эозинофилией и системными проявлениями, частота неизвестна – кожный васкулит.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: очень редко – рабдомиолиз.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – задержка мочеиспускания.

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния: частота неизвестна – синдром отмены препарата у новорожденных³¹.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко – половая дисфункция; редко – приапизм, галакторея, набухание молочных желез, нарушение менструального цикла.

Общие нарушения: очень часто – симптомы отмены^{1,9}; часто – легкая астения, периферические отеки, раздражительность, пирексия; редко – злокачественный нейрорептический синдром¹, гипотермия.

Лабораторные показатели: редко – повышение уровня креатинфосфокиназы¹⁴.

Примечания:

1 – см. раздел «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 до 3 ХВМН в любое время) уровней трансаминаз (АЛТ, АСТ) или гамма-ГТ (глутамилтрансферазы) наблюдали у некоторых пациентов при применении кветиапина. Такие повышения были обычно обратимы при продолжении лечения кветиапином.

4 – как и другие антипсихотические лекарственные средства, блокирующие α 1-адренергические рецепторы, кветиапин часто может вызвать ортостатическую гипотензию, сопровождающуюся головокружением, тахикардией и у некоторых пациентов – обмороков, особенно в период подбора начальной дозы (см. раздел «Особенности применения»).

5 – подсчет частоты этих побочных реакций проводился только по данным постмаркетингового применения кветиапина.

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 возникновения дисфагии при применении кветиапина по сравнению с плацебо наблюдалась только в ходе клинических исследований биполярной депрессии.

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

9 – симптомы отмены, которые наблюдались чаще всего в ходе кратковременных плацебо-контролируемых клинических исследований монотерапии, в которых оценивали симптомы отмены: бессонница, тошнота, головные боли, диарея, рвота, головокружение и раздражительность. Частота этих реакций существенно снижалась спустя 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) возникало 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 – согласно сообщениям о побочных реакциях в клинических исследованиях, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови не связано со злокачественным нейролептическим

синдромом.

15 - уровень пролактина (пациенты в возрасте >18 лет): >20 мкг/л (>869,56 пкмоль/л) у мужчин; >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) у мужчин; <50 мг/дл (1,282 ммоль/л) женщины в любое время.

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

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

20 - о случаях суицидальных мыслей и суицидального поведения сообщали во время терапии кветиапином или сразу после прекращения лечения препаратом (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

21 - см. 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, которых лечили кветиапином, во всех исследованиях, включая открытые. Для этих пациентов среднее максимальное уменьшение уровня гемоглобина в любое время составило 1,50 г/дл.

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

24 - на основе отклонения от нормального начального к потенциально клинически важному значению 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 отклонение ТТГ составляет >5 мМЕ/л в любое время.

25 - согласно увеличению частоты случаев рвоты у пациентов пожилого возраста (\geq 65 лет).

26 - на основе отклонений уровня нейтрофилов от $> = 1,5 \times 10^9$ /л от базового до $< 0,5 \times 10^9$ /л в любое время в течение лечения и на основе пациентов с тяжелой нейтропенией ($< 0,5 \times 10^9$ /л) и инфекцией на протяжении всех клинических исследований кветиапина (см. раздел «Особенности применения»).

27 - основанное на отклонении от нормального начального к потенциально клинически важному значению 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 к потенциально клинически важному значению в любое время после начального во всех исследованиях. Отклонение лейкоцитов составляло $\leq 3 \times 10^9$ клеток/л в любое время.

29 – согласно сообщениям о побочных реакциях по поводу метаболического синдрома из всех клинических исследований кветиапина.

30 – во время клинических исследований у некоторых пациентов наблюдалось ухудшение более одного из метаболических факторов: массы тела, уровня глюкозы в крови и уровня липидов (см. раздел «Особенности применения»).

31 – см. 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 явлениях, которые наблюдались во всех клинических исследованиях кветиапина.

33 – на основе данных одного ретроспективного нерандомизированного эпидемиологического исследования.

При применении нейролептиков сообщали о случаях удлинения интервала QT на ЭКГ, желудочковой аритмии, полиморфной желудочковой тахикардии (torsade de pointes), внезапного невыясненного летального исхода, остановки сердца, и такие эффекты классоспецифичны.

Сообщали о тяжелых кожных побочных реакциях (SCARs), включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром с эозинофилией и системными проявлениями, связанными с терапией кветиапином.

Дети. Указанные выше побочные реакции, наблюдавшиеся у взрослых, имеют место и у детей. В таблице ниже собраны побочные реакции с более высокой частотой возникновения в этой возрастной группе пациентов или не наблюдавшиеся у взрослых пациентов.

Частота побочных реакций определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$).

Со стороны эндокринной системы: очень часто – повышение уровня пролактина¹.

Со стороны обмена веществ и метаболизма: очень часто – повышение аппетита.

Со стороны нервной системы: очень часто – экстрапирамидные симптомы^{3,4}; часто – синкопе.

Со стороны сосудов: очень часто – повышение АД².

Со стороны дыхательной системы: часто – ринит.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – рвота.

Общие нарушения: часто – раздражительность³.

Примечания:

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 согласно данным краткосрочных (3-6 недель) плацебо-контролируемых исследований с участием детей и подростков.

3 – примечание: частота соответствует наблюдавшейся у взрослых, но раздражительность может быть связана с различными клиническими проявлениями у детей и подростков по сравнению со взрослыми.

4 – см. См. раздел «Фармакологические свойства».

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Актавис Лтд./Actavis Ltd.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

BLB015, BLB016, Булебел Индастриал Эстейт, г. Зейтун, ZTN3000,
Мальта/BLB015, BLB016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun, ZTN3000, Malta.

Источник инструкции

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