

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

**КВЕТИАПИН-С3**

Регистрационный номер: ЛП-002334

Торговое наименование препарата: Кветиапин-С3

Международное непатентованное название: кветиапин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

дозировка 25 мг

действующее вещество: кветиапина фумарат, в пересчете на кветиапин – 25 мг;

вспомогательные вещества (ядро): целлюлоза микрокристаллическая 102 – 60,0 мг; лактозы моногидрат (сахар молочный) – 44,0 мг; повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 9,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 10,5 мг; магния стеарат – 1,5 мг;

вспомогательные вещества (оболочка): Опадрай II 85F32529 желтый (спирт поливиниловый, частично гидролизованный – 2,0 мг; макрогол (полиэтиленгликоль) 3350 – 1,01 мг; тальк – 0,74 мг; титана дioxид Е 171 – 1,1333 мг; краситель железа оксид (II) желтый Е 172 – 0,1167 мг).  
дозировка 100 мг

действующее вещество: кветиапина фумарат, в пересчете на кветиапин – 100 мг;

вспомогательные вещества (ядро): целлюлоза микрокристаллическая 102 – 40,0 мг; лактозы моногидрат (сахар молочный) – 32,0 мг; повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 12,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 14,0 мг; магния стеарат – 2,0 мг;

вспомогательные вещества (оболочка): Опадрай II 85F22048 желтый (спирт поливиниловый, частично гидролизованный – 2,4 мг; макрогол (полиэтиленгликоль) 3350 – 1,212 мг; тальк – 0,888 мг; титана дioxид Е 171 – 1,3122 мг; алюминиевый лак на основе красителя индигокармин – 0,0012 мг; краситель железа оксид (II) желтый Е 172 – 0,0018 мг; алюминиевый лак на основе красителя желтого хинолинового – 0,1806 мг; алюминиевый лак на основе красителя желтого солнечный закат – 0,0042 мг).  
дозировка 200 мг

действующее вещество: кветиапина фумарат, в пересчете на кветиапин – 200 мг;

вспомогательные вещества (ядро): целлюлоза микрокристаллическая 102 – 56,0 мг; лактозы моногидрат (сахар молочный) – 44,5 мг; повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный) – 21,0 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 25,0 мг; магния стеарат – 3,5 мг; вспомогательные вещества (оболочка): Опадрай II 85G34506 розовый (спирт поливиниловый, частично гидролизованный – 4,4 мг; макрогол (полиэтиленгликоль) 3350 – 1,235 мг; тальк – 2,0 мг; титана дioxид Е 171 – 1,917 мг; лецитин соевый Е 322 – 0,35 мг; алюминиевый лак на основе красителя индигокармин – 0,006 мг; алюминиевый лак на основе красителя азорубин – 0,051 мг; алюминиевый лак на основе красителя пунцового [Понко 4R] – 0,041 мг).

## Описания

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от бежево-желтого до бежевого цвета, круглые, двояковыпуклые. Таблетки на поперечном разрезе белого или почти белого цвета (дозировка 25 мг).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые. Таблетки на поперечном разрезе белого или почти белого цвета (дозировка 100 мг).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые. Таблетки на поперечном разрезе белого или почти белого цвета (дозировка 200 мг).

## Фармакотерапевтическая группа лекарственного препарата:

анти психотическое средство (нейролептик)

Код АТХ: [N05AH04]

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

## Фармакодинамика

## Механизм действия

Кветиапин-С3 является атипичным анти психотическим препаратом. Кветиапин и его активный метаболит N-дезалкил кветиапин взаимодействуют с нейротрансмиттерными рецепторами головного мозга. Кветиапин и N-дезалкил кветиапин проявляют высокое сродство к серотониновым рецепторам типа 5HT<sub>2</sub> и дофаминовым рецепторам типов D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> головного мозга. Более высокая селективность к серотониновым рецепторам типа 5HT<sub>2</sub>, чем к дофаминовым рецепторам типа D<sub>2</sub>, обуславливает основные клинические анти психотические свойства Кветиапина-С3 и низкую частоту развития экстрапирамидных побочных эффектов. Кроме того, N-дезалкил кветиапин проявляет высокое сродство к переноснику норадреналина. Кветиапин и N-дезалкил кветиапин обладают высоким сродством к гистаминовым и α<sub>2</sub>-адренорецепторам и меньшим сродством по отношению к α<sub>2</sub>-адренорецепторам и серотониновым рецепторам типа 5HT<sub>1</sub>. Кветиапин не проявляет заметного сродства к холинергическим мускариновым иベンзодиазепиновым рецепторам.

В стандартных тестах кветиапин проявляет анти психотическую активность. Удельный вклад метаболита N-дезалкил кветиапина в фармакологическую

активность кветиапина не установлен.

Результаты изучения экстрапирамидных симптомов (ЭПС) у животных выявили, что кветиапин вызывает слабую катаплексию в дозах, эффективно блокирующих D<sub>2</sub> рецепторы. Кветиапин вызывает селективное уменьшение активности мезолимбических A10 дофаминергических нейронов в сравнении с A9 нигростриатными нейронами, вовлеченными в моторную функцию.

## Эффективность

Кветиапин-С3 эффективен в отношении как позитивных, так и негативных симптомов шизофrenии.

Кветиапин-С3 эффективен в качестве монотерапии при маниакальных эпизодах от умеренной до выраженной степени тяжести. Данные о длительном применении Кветиапина-С3 для профилактики последующих маниакальных и депрессивных эпизодов отсутствуют. Данные по применению Кветиапина-С3 в комбинации с валпроатом семинартием или препаратами лития при маниакальных эпизодах от умеренной до выраженной степени тяжести ограничены, однако данная комбинированная терапия, в целом, хорошо переносилась. Кроме того, Кветиапин-С3 в дозе 300 мг и 600 мг эффективен у больных с биполярным расстройством I и II типа от умеренной до выраженной степени тяжести. При этом эффективность Кветиапина-С3 при приеме в дозе 300 мг и 600 мг в сутки сопоставима.

Кветиапин-С3 эффективен у пациентов с шизофrenией и манией при приеме препарата 2 раза в сутки, несмотря на то, что период полуыведения кветиапина составляет около 7 часов. Воздействие кветиапина на рецепторы 5HT<sub>2</sub> и D<sub>2</sub> продолжается до 12 часов после приема препарата.

Кветиапин не вызывает длительного повышения концентрации пролактина в плазме крови. В исследований с различными фиксированными дозами препарата не выявлено различий в уровне пролактина при использовании Кветиапина-С3 или плацебо. Уровень пролактина при использовании различных фиксированных доз Кветиапина-С3 не отличался от уровня пролактина при приеме плацебо.

При приеме Кветиапина-С3 с титрованием дозы при шизофrenии частота ЭПС и сопутствующего применения антихолинергических препаратов была сопоставима с таковой при приеме плацебо. При назначении Кветиапина-С3 в фиксированных дозах от 75 до 750 мг/сут пациентам с шизофrenией частота возникновения ЭПС и необходимость сопутствующего применения антихолинергических препаратов не увеличивались.

При использовании Кветиапина-С3 в дозах до 800 мг/сут для лечения маниакальных эпизодов от умеренной до выраженной степени тяжести как в виде монотерапии, так и в комбинации с препаратами лития или валпроатом семинартием, частота ЭПС и сопутствующего применения антихолинергических препаратов была сопоставима с таковой при приеме плацебо.

## Фармакокинетика

При первородном применении кветиапин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и активно метаболизируется в печени.

Прием пищи существенно не влияет на биодоступность кветиапина. Приблизительно 83 % кветиапина связывается с белками плазмы крови.

Равновесная молярная концентрация активного метаболита N-дезалкил кветиапина составляет 35 % от таковой кветиапина. Период полуыведения кветиапина и N-дезалкил кветиапина составляет около 7 и 12 часов, соответственно. Фармакокинетика кветиапина и N-дезалкил кветиапина линейная, различий фармакокинетических показателей у мужчин и женщин не наблюдается.

Средний клиренс кветиапина у пожилых пациентов на 30-50 % меньше, чем у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет.

Средний плазменный клиренс кветиапина снижается приблизительно на 25 % у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), но индивидуальные показатели клиренса находятся в пределах значений, выявленных у здоровых добровольцев. У пациентов с печеночной недостаточностью (компенсированный алкогольный цирроз) средний плазменный клиренс кветиапина снижен приблизительно на 25 %. Поскольку кветиапин интенсивно метаболизируется в печени, у пациентов с печеночной недостаточностью возможно повышение плазменной концентрации кветиапина, что требует корректировки дозы.

Среднем менее 5 % молярной дозы фракции свободного кветиапина и N-дезалкил кветиапина плазмы выводится с мочой. Приблизительно 73 % кветиапина выводится с мочой и 21 % с фекалиями. Менее 5 % кветиапина не подвергается метаболизму и выводится в неизмененном виде почками или с фекалиями.

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

Кветиапин и некоторые его метаболиты (включая N-дезалкил кветиапин) обладают слабой ингибирующей активностью по отношению к изоферментам цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, но только при концентрации, в 5-50 раз превышающей концентрации, наблюдавшиеся при обычно используемой эффективной дозировке 300-800 мг/сут.

Основываясь на результатах *in vitro*, не следует ожидать, что одновременное назначение кветиапина с другими препаратами приведет к клинически

выраженному ингибированию метаболизма других лекарственных средств, опосредованного цитохромом P450.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Лечение шизофрении.
- Лечение маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства.
- Лечение депрессивных эпизодов от средней до выраженной степени тяжести в структуре биполярного расстройства.

Препарат не показан для профилактики маниакальных и депрессивных эпизодов.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, в том числе, лактазная недостаточность, глюкозо-галактозная мальабсорбция и непереносимость галактозы.

Совместное применение с ингибиторами цитохрома P450, такими как противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин и нефазодон, а также ингибиторы протеаз (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Несмотря на то, что эффективность и безопасность кветиапина у детей и подростков в возрасте 10-17 лет изучались в клинических исследованиях, применение Кветиапина-С3 у пациентов в возрасте до 18 лет не показано.

## ОСТОРОЖНОСТЬ

У пациентов с кардиоваскулярными и цереброваскулярными заболеваниями или другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипертензии, пожилой возраст, печеночная недостаточность, судорожные припадки в анамнезе.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ

Безопасность и эффективность Кветиапина-С3 у беременных женщин не установлены. Поэтому, во время беременности Кветиапин-С3 можно применять только, если ожидаемая польза для женщины оправдывает потенциальный риск для плода.

Степень экскреции кветиапина с женским молоком не известна. Женщинам необходимо рекомендовать избегать грудного кормления во время приема Кветиапина-С3.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Кветиапин-С3 может применяться независимо от приема пищи.

### Взрослое

#### Лечение шизофрении

Кветиапин-С3 назначается 2 раза в сутки. Суточная доза для первых 4 суток терапии составляет: 1-е сутки – 50 мг, 2-е сутки – 100 мг, 3-и сутки – 200 мг, 4-е сутки – 300 мг.

Начиная с 4-х суток, доза должна подбираться до эффективной, обычно в пределах от 300 до 450 мг/сут. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости пациентом, доза может варьироваться в пределах от 150 до 750 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 750 мг.

**Лечение маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства** Кветиапин-С3 применяется в качестве монотерапии или в комбинации с препаратами, обладающими нормотимическим действием.

Кветиапин-С3 назначается 2 раза в сутки. Суточная доза для первых 4 суток терапии составляет: 1-е сутки – 100 мг, 2-е сутки – 200 мг, 3-и сутки – 300 мг, 4-е сутки – 400 мг. В дальнейшем с 6-м дню терапии суточная доза препарата может быть увеличена до 800 мг. Увеличение суточной дозы не должно превышать 200 мг в сутки.

В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости, доза может варьироваться в пределах от 200 до 800 мг/сут. Обычно эффективная доза составляет от 400 до 800 мг/сут. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 800 мг.

**Лечение депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства** Кветиапин-С3 назначается один раз в сутки на ночь. Суточная доза для первых 4-х суток терапии составляет: 1-е сутки – 50 мг, 2-е сутки – 100 мг, 3-и сутки – 200 мг, 4-е сутки – 300 мг. Рекомендуемая доза составляет 300 мг/сут.

Максимальная рекомендованная суточная доза Кветиапина-С3 составляет 600 мг.

Антidepressивный эффект Кветиапина-С3 был подтвержден при использовании его в дозе 300 и 600 мг/сут. При краткосрочной терапии эффективность Кветиапина-С3 в дозах 300 и 600 мг/сут. была сопоставимой (см. раздел «Фармакодинамика»).

### Пожилые

У пожилых пациентов начальная доза Кветиапина-С3 составляет 25 мг/сут. Дозу следует увеличивать ежедневно на 25-50 мг до достижения эффективной дозы, которая, вероятно, будет меньше, чем у молодых пациентов.

### Пациенты с почечной недостаточностью

Корректировка дозы не требуется.

### Пациенты с печеночной недостаточностью

Кветиапин интенсивно метаболизируется в печени. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении Кветиапина-С3 у пациентов с печеночной недостаточностью, особенно в начале терапии. Рекомендуется начинать терапию Кветиапином-С3 с дозы 25 мг/сут и увеличивать дозу ежедневно на 25-50 мг до достижения эффективной дозы.

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частые побочные эффекты Кветиапина-С3 – сонливость, головокружение, сухость во рту, незначительно выраженная астения, зевание, тахикардия, ортостатическая гипотензия и дисплексия.

Прием Кветиапина-С3, как и других антипсихотических препаратов, может сопровождаться увеличением массы тела, обмороками, развитием злокачественного нейролептического синдрома, лейкопении, нейтропении и периферических отеков.

Частота побочных реакций приведена в виде следующей градации: 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 ( $< 1/10000$ , неуточненной частоты).

Очень часто ( $\geq 1/10$ )	
Со стороны центральной нервной системы:	головокружение <sup>4</sup> , сонливость <sup>2</sup> , головная боль
Со стороны желудочно-кишечного тракта:	сухость во рту
Общие расстройства:	синдром «отмены» <sup>1,10</sup>
Изменения лабораторных и инструментальных показателей:	повышение концентрации триглицеридов <sup>11</sup> , общего холестерина (главным образом, холестерина липопротеидов низкой плотности – ЛПНП) <sup>12</sup>
Часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	
Со стороны системы кроветворения:	лейкопения <sup>1</sup>
Со стороны центральной нервной системы:	дизартрия, необычные и кошмарные сновидения, обморок <sup>4</sup> , экстрапирамидные симптомы <sup>1,13</sup>
Со стороны сердечно-сосудистой системы:	тахикардия <sup>4</sup> , ортостатическая гипотензия <sup>4</sup>
Со стороны органа зрения:	нечеткость зрения
Со стороны дыхательной системы:	ринит
Со стороны желудочно-кишечного тракта:	запор, диспепсия
Общие расстройства:	незначительно выраженная астения, периферические отеки
Изменения лабораторных и инструментальных показателей:	увеличение массы тела <sup>9</sup> , повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) <sup>9</sup> , снижение количества нейтрофилов, гипергликемия <sup>7</sup>
Нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )	
Со стороны системы крови:	зозинофilia
Со стороны иммунной системы:	реакции гиперчувствительности
Со стороны центральной нервной системы:	судороги <sup>4</sup> , синдром беспокойных ног
Со стороны желудочно-кишечного тракта:	дисфагия <sup>8</sup>
Изменения лабораторных и инструментальных показателей:	повышение активности креатинфосфоркиназы, не связанное со злокачественным нейролептическим синдромом <sup>14</sup>
Редко ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ )	
Со стороны желудочно-кишечного тракта:	желтуха <sup>6</sup>
Со стороны репродуктивной системы:	приазим
Общие расстройства:	злокачественный нейролептический синдром <sup>1</sup>
Изменения лабораторных и инструментальных показателей:	повышение активности креатинфосфоркиназы
Очень редко ( $< 1/10000$ )	
Со стороны иммунной системы:	анафилактические реакции <sup>6</sup>
Метаболические нарушения:	сахарный диабет <sup>1,5,6</sup>
Со стороны центральной нервной системы:	поздняя дискинезия <sup>6</sup>
Со стороны желудочно-кишечного тракта:	гепатит <sup>6</sup>
Со стороны кожи и подкожных тканей:	ангинарвотический отек <sup>6</sup> , синдром Стивенса-Джонсона <sup>6</sup>
Неуточненной частоты	
Со стороны системы кроветворения:	нейтропения <sup>1</sup>

1. См. раздел «Особые указания»

2. Сонливость обычно возникает в течение первых 2 недель после начала терапии и, как правило, разрешается на фоне продолжающегося приема Кветиапина-С3.

3. Возможно бессимптомное повышение активности АСТ, АЛТ и ГГТ в сыворотке крови, как правило, обратимое на фоне продолжающегося приема Кветиапина-С3.

4. Как и другие антипсихотические препараты и  $\alpha$ -адреноблокаторы, Кветиапин-С3 часто вызывает ортостатическую гипотензию, которая сопровождается головокружением, тахикардией, в некоторых случаях – обмороком, особенно в начале терапии (см. раздел «Особые указания»).

5. Отмечены очень редкие случаи декомпенсации сахарного диабета.

6. Оценка частоты данного побочного эффекта производилась на основании результатов постмаркетингового наблюдения.

7. Повышение концентрации глюкозы крови натощак  $\geq 126$  мг/дл ( $\geq 7,0$  ммоль/л) или глюкозы крови после приема пищи  $\geq 200$  мг/дл ( $\geq 11,1$  ммоль/л) хотя бы при однократном определении.

8. Более высокая частота дисфагии на фоне Кветиапина-С3 по сравнению с плацебо была отмечена только у пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства.

9. В основном, возникает в начале терапии.

10. При изучении синдрома «отмены» в краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследованиях Кветиапина-С3 в режиме монотерапии были отмечены следующие симптомы: бессонница, тошнота, головная боль, диарея, рвота, головокружение и раздражительность. Частота синдрома «отмены» существенно

- снижалась через 1 недели после прекращения приема препарата.
11. Повышение концентрации триглицеридов  $\geq 200$  мг/дл ( $\geq 2,258$  ммоль/л) у пациентов  $\geq 18$  лет или  $\geq 150$  мг/дл ( $\geq 1,694$  ммоль/л) у пациентов  $< 18$  лет, хотя бы при однократном определении.
12. Повышение концентрации общего холестерина  $\geq 240$  мг/дл ( $\geq 6,2064$  ммоль/л) у пациентов  $\geq 18$  лет или  $\geq 200$  мг/дл ( $\geq 5,172$  ммоль/л) у пациентов  $< 18$  лет, хотя бы при однократном определении.
13. См. далее по тексту Инструкции.
14. Снижение количества тромбоцитов  $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ , хотя бы при однократном определении.
- Удлинение интервала QT, желудочковая аритмия, внезапная смерть, остановка сердца и двунаправленная желудочковая тахикардия считаются побочными эффектами, присущими нейролептикам.
- Частота ЭПС в краткосрочных клинических исследованиях при шизофрении и мании в структуре биполярного расстройства была сопоставима в группе Кветиалина и плацебо (пациенты с шизофренией: 7,8 % в группе Кветиалина и 8,0 % в группе плацебо; мания в структуре биполярного расстройства: 11,2 % в группе Кветиалина и 11,4 % в группе плацебо).
- Частота ЭПС в краткосрочных клинических исследованиях при депрессии в структуре биполярного расстройства в группе Кветиалина составила 8,9 %, в группе плацебо – 3,8 %. При этом частота отдельных симптомов ЭПС (таких как акатизия, экстрапирамидные расстройства, трепет, дискинезия, дистония, беспокойство, непроизвольные сокращения мышц, психомоторное возбуждение и мышечная гибкость), как правило, была низкой и не превышала 4 % в каждой из терапевтических групп. В долгосрочных клинических исследованиях кветиалина при шизофрении и биполярном расстройстве частота ЭПС была сопоставима в группах Кветиалина и плацебо.
- На фоне терапии Кветиалином-С3 может отмечаться небольшое дозозависимое снижение уровня гормонов щитовидной железы, в частности, общего тироксина (T4) и свободного T4. Максимальное снижение общего и свободного T4 зарегистрировано на 2-й и 4-й неделе терапии Кветиалином-С3, без дальнейшего снижения концентрации гормонов при длительном лечении. Практически во всех случаях концентрация общего и свободного T4 возвращалась к исходному уровню после прекращения терапии Кветиалином-С3, независимо от длительности лечения. Незначительное снижение общего трийодтиронина (T3) и обратного T3 отмечалось только при использовании высоких доз. Уровень тироксинсвязывающего глобулина (TGF) оставался неизменным, повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) не отмечалось.
- ### ПЕРЕДОЗИРОВКА
- Сообщалось о летальном исходе при приеме 13,6 г кветиалина у пациента, участвовавшего в клиническом исследовании, а также о летальном исходе после приема 6 г кветиалина при постмаркетинговом изучении препарата. В то же время, описан случай приема кветиалина в дозе, превышающей 30 г, без летального исхода.
- Имеются сообщения о крайне редких случаях передозировки кветиалина, приводивших к увеличению QT<sub>c</sub> интервала, смерти или коме.
- У пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе риск развития побочных эффектов при передозировке может увеличиваться (см. раздел «Особые указания»).
- Симптомы, отмеченные при передозировке, в основном, были следствием усиления известных фармакологических эффектов препарата, таких как сонливость и седация, тахикардия и снижение артериального давления. Специфических антидотов к кветиалину нет. В случаях серьезной интоксикации следует помнить о возможности передозировки нескольких лекарственных препаратов. Рекомендуется проводить мероприятия, направленные на поддержание функции дыхания и сердечно-сосудистой системы, обеспечение адекватной оксигенации и вентиляции. Промывание желудка (после интубации, если пациент без сознания) и назначение активированного угля и слабительных средств может способствовать выведению неабсорбированного кветиалина, однако эффективность этих мер не изучена.
- Приостальное медицинское наблюдение должно продолжаться до улучшения состояния пациента.
- ### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ
- Следует соблюдать осторожность при комбинированном применении Кветиалина-С3 с другими препаратами, воздействующими на центральную нервную систему, а также с алкоголем.
- Изофермент цитохрома P450 (CYP3A4) является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм кветиалина, осуществляющийся через систему цитохрома P450. При изучении на здоровых добровольцах совместное назначение кветиалина (в дозе 25 мг) с кетоконазолом, ингибитором CYP3A4, приводило к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) кветиалина в 5-8 раз.
- Поэтому совместное назначение кветиалина и ингибиторов цитохрома CYP3A4 противопоказано. Также не рекомендовано принимать кветиалин вместе с грейпфрутовым соком.
- В фармакокинетическом исследовании назначение кветиалина в различной дозировке до или одновременно с приемом карбамазепина приводило к значительному повышению клиренса кветиалина и, соответственно, уменьшению AUC, в среднем, на 13 %, по сравнению с приемом кветиалина без карбамазепина. У некоторых пациентов снижение AUC было еще более выраженным. Такое взаимодействие сопровождалось снижением концентрации кветиалина в плазме и может снижать эффективность терапии Кветиалином-С3. Совместное назначение Кветиалина-С3 с фенитоином, другим индуктором микросомальной системы печени, сопровождалось еще более выраженным (примерно на 450 %) повышением клиренса кветиалина. Назначение Кветиалина-С3 пациентам, получающим индукторы ферментной системы печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии Кветиалином-С3 превосходит риск, связанный с отменой препарата-индуктора печеночных ферментов. Изменение дозы препарата-индукторов микросомальных ферментов должно быть постепенным. При необходимости, возможно их замещение препаратами, не индуцирующими микросомальные ферменты (например, препаратами валпроевой кислоты).
- Фармакокинетика кветиалина существенно не изменялась при одновременном назначении антидепрессанта имипрамина (ингибитор CYP2D6) или флуоксетина (ингибитор CYP3A4 и CYP2D6).
- Фармакокинетика кветиалина существенно не изменяется при одновременном назначении антиприступическими лекарственными средствами рисперидоном или галоперидолом. Однако одновременный прием Кветиалина-С3 и тиандазина приводил к повышению клиренса кветиалина примерно на 70 %. Фармакокинетика кветиалина существенно не изменяется при одновременном применении циметидина.
- При однократном приеме 2 мг порошка на фоне приема кветиалина в дозе 250 мг 2 раза в сутки клиренс порошка снижается примерно на 20 %. Фармакокинетика препарата литья не изменяется при одновременном назначении Кветиалина-С3. Не отмечено клинически значимых изменений фармакокинетики валпроевой кислоты и кветиалина при совместном назначении валпроата семиатрия и Кветиалина-С3.
- Фармакокинетические исследования по изучению взаимодействия Кветиалина-С3 с препаратами, применяемыми при сердечно-сосудистых заболеваниях, не проводились.
- Следует соблюдать осторожность при комбинированном применении Кветиалина-С3 и препаратов, способных вызвать нарушение электролитного баланса и удлинение интервала QT<sub>c</sub>.
- Кветиалин-С3 не вызывал индукции печеночных ферментных систем, участвующих в метаболизме феназона.
- ### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
- #### Сонливость
- Во время терапии Кветиалином-С3 может отмечаться сонливость и связанные с ней симптомы, например, седация (см. раздел «Побочное действие»). В клинических исследованиях с участием пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства, сонливость, как правило, развивалась в течение первых трех дней терапии. Выраженность этого побочного эффекта, в основном, была незначительной или умеренной. При развитии выраженной сонливости пациентам с депрессией в структуре биполярного расстройства могут потребоваться более частые визиты к врачу в течение 2 недель с момента возникновения сонливости или до уменьшения выраженности симптомов. В некоторых случаях может потребоваться прекращение терапии Кветиалином-С3.
- #### Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Следует соблюдать осторожность при назначении Кветиалина-С3 пациентам с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, и другими состояниями, предрасполагающими к гипотензии. На фоне терапии Кветиалином-С3 может возникнуть ортостатическая гипотензия, особенно во время титрования дозы в начале терапии. При возникновении ортостатической гипотензии может потребоваться снижение дозы или более медленное ее титрование.
- #### Судорожные припадки
- Не выявлено различий в частоте развития судорог у пациентов, принимавших Кветиалин-С3 или плацебо. Однако, как и при терапии другими антиприступическими лекарственными средствами, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с наличием судорожных приступов в анамнезе (см. раздел «Побочное действие»).
- #### Экстрапирамидные симптомы
- Отмечено увеличение частоты возникновения ЭПС у взрослых пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства при приеме Кветиалина-С3 по поводу депрессивных эпизодов по сравнению с плацебо (см. раздел «Побочное действие»).
- #### Поздняя дискинезия
- В случае развития симптомов поздней дискинезии рекомендуется снизить дозу препарата или постепенно его отменить (см. раздел «Побочное действие»).
- #### Злокачественный нейролептический синдром
- На фоне приема антиприступических препаратов, в том числе Кветиалина-С3, может развиваться злокачественный нейролептический синдром (см. раздел «Побочное действие»). Клинические проявления синдрома включают в себя гипертремию, измененный ментальный статус, мышечную гибкость, лабильность вегетативной нервной системы, увеличение активности креатинфосфоркиназы. В таких случаях необходимо отменить Кветиалин-С3 и провести соответствующее лечение.
- #### Выраженная нейтропения
- В клинических исследованиях Кветиалина-С3 нечасто отмечались случаи выраженной нейтропении (количество нейтрофилов  $< 0,5 \times 10^9 / \text{л}$ ), большинство случаев выраженной нейтропении возникало через несколько месяцев после начала терапии Кветиалином-С3. Не было выявлено дозозависимого эффекта. Лейкопения или нейтропения разрешалась после прекращения терапии кветиалином. Возможным фактором риска для возникновения нейтропении является предшествующее пониженное количество лейкоцитов и случаи лекарственно индуцированной нейтропении в анамнезе. У пациентов с количеством нейтрофилов  $< 1,0 \times 10^9 / \text{л}$  прием кветиалина следует прекратить. Пациента необходимо наблюдать для выявления возможных симптомов инфекции и контролировать уровень нейтрофилов (до превышения уровня  $1,5 \times 10^9 / \text{л}$ ).
- #### Взаимодействие с другими лекарственными средствами
- Также см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

Применение Кветиапина-С3 в комбинации с сильными индукторами ферментной системы печени, такими как карbamазепин и фенитоин, способствует снижению концентрации кветиапина в плазме и может уменьшать эффективность терапии Кветиапином-С3.

Назначение Кветиапина-С3 пациентам, получающим индукторы ферментной системы печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии Кветиапином-С3 превосходит риск, связанный с отменой препарата-индуктора печеночных ферментов. Изменение дозы препараторов-индукторов микросомальных ферментов должна быть постепенным. При необходимости, возможно их замещение препаратами, не индуцирующими микросомальные ферменты (например, препараты валпроевой кислоты).

#### Гипергликемия

На фоне приема кветиапина возможно развитие гипергликемии или обострения сахарного диабета, у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе. Рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами с сахарным диабетом и пациентами с факторами риска развития сахарного диабета (см. раздел «Побочное действие»).

#### Уровень липидов

На фоне приема кветиапина возможно повышение концентрации триглицеридов и холестерина (см. раздел «Побочное действие»).

#### Удлинение интервала QT

Не выявлено взаимодействия между приемом кветиапина и стойким повышением абсолютной величины интервала QT. Однако удлинение интервала QT отмечалось при передозировке препарата (см. раздел «Передозировка»). Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина, как и других антидепрессивных препаратов, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ранее отмечавшимся удлинением интервала QT. Так же необходимо соблюдать осторожность при назначении кветиапина одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT, другими нейролептиками, особенно у лиц пожилого возраста, пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофийей миокарда, гипокалиемии или гипомагниемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### Острые реакции, связанные с отменой препарата

При резкой отмене кветиапина могут наблюдаться следующие острые реакции (синдром «отмены») - тошнота, рвота, бессонница, головная боль, головокружение и раздражительность. Поэтому отмену препарата рекомендуется проводить постепенно в течение, как минимум, одной или двух недель.

#### Пожилые пациенты с деменцией

Кветиапин-С3 не показан для лечения психозов, связанных с деменцией. Некоторые атипичные нейролептики в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях примерно в 3 раза увеличивали риск развития цереброваскулярных осложнений у пациентов с деменцией. Механизм данного увеличения риска не изучен. Аналогичный риск увеличения частоты цереброваскулярных осложнений не может быть исключен для других антидепрессивных лекарственных средств или других групп пациентов. Кветиапин-С3 должен использоваться с осторожностью у пациентов с риском развития инсульта.

Анализ использования атипичных нейролептиков для лечения психозов, связанных с деменцией у пожилых пациентов, выявил повышение уровня смертности в группе пациентов, получавших препараты этой группы, по сравнению с группой плацебо. Кроме того, два 10-недельных плацебо-контролируемых исследования кветиапина у аналогичной группы пациентов ( $n = 710$ ; средний возраст: 83 года; возрастной диапазон: 56–99 лет) показала, что уровень смертности в группе пациентов, принимавших кветиапин, составил 5,5 %, и 3,2 % в группе плацебо. Причины летальных исходов, отмеченных у этих пациентов, соответствовали ожидаемым для данной популяции. Не выявлено причинно-следственной связи между лечением Кветиапином-С3 и риском повышения смертности у пожилых пациентов с деменцией.

#### Суицидальные мысли или клиническое ухудшение

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

Другие психические расстройства, для терапии которых назначается кветиапин, также связаны с повышенным риском событий, связанных с суицидом. Кроме того, такие состояния могут быть коморбидными с депрессивным эпизодом. Таким образом, меры предосторожности, применяемые при терапии пациентов с депрессивным эпизодом, должны приниматься и при лечении пациентов с другими психическими расстройствами.

Пациенты с суицидальными событиями в анамнезе, а также пациенты, отчетливо высказывающие суицидальные мысли перед началом терапии, относятся к группе повышенного риска суицидальных намерений и суицидальных попыток и должны тщательно наблюдаться в процессе лечения. Проведенный FDA (Администрация по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами, США) метаанализ плацебо-контролируемых исследований антидепрессантов, обобщающий данные примерно 4400 детей и подростков и 7700 взрослых пациентов с психическими расстройствами, выявил повышенный риск суицидального поведения на фоне антидепрессантов по сравнению с плацебо у детей, подростков и взрослых пациентов в возрасте до 25 лет. Данный метаанализ не включает исследования, где использовался кветиапин (см. раздел «Фармакодинамика»).

По данным кратковременных плацебо-контролируемых исследований по всем показаниям и во всех возрастных группах частота событий, связанных с суицидом, составила 0,9 % как для кветиапина (61/6270), так и для плацебо (27/3047).

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

У пациентов с манией при биполярном расстройстве риск развития событий, связанных с суицидом, составил 0 % (0/67) для кветиапина и 0 % (1/57) для плацебо у пациентов в возрасте 18–24 года; 1,2 % (6/496) для кветиапина и 1,2 % (6/503) для плацебо у пациентов старше 25 лет; 1,0 % (2/193) для кветиапина и 0 % (0/90) для плацебо у пациентов в возрасте до 18 лет (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с депрессией при биполярном расстройстве риск развития событий, связанных с суицидом, составил 3,0 % (7/233) для кветиапина и 0 % (0/120) для плацебо у пациентов в возрасте 18–24 года; 1,8 % (19/1616) для кветиапина и 1,8 % (11/622) для плацебо для пациентов старше 25 лет. Исследования с участием пациентов с депрессией при биполярном расстройстве в возрасте до 18 лет не проводились.

## ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ АВТОТРАНСПОРТА И УПРАВЛЕНИЮ МЕХАНИЗМАМИ

Кветиапин-С3 может вызывать сонливость, поэтому в период лечения пациентам не рекомендуется работать с механизмами, представляющими опасность, в том числе не рекомендуется управление транспортными средствами.

#### ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 100 мг и 200 мг.

По 10 или 30 таблеток в упаковки ячейковые контурные.

По 30, 60 или 90 таблеток в банки полимерные и полистилен низкого давления с крышками из полистиlena высокого давления или во флаконы полимерные из полистиlena низкого давления с крышками из полистиlena высокого давления.

Каждую банку, флакон, 3, 6, 9 упаковок ячейковых контурных по 10 таблеток или 1, 2, 3 упаковки ячейковые контурные по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

#### СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

#### ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

НАО «Северная звезда», Россия

188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г. п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2  
тел/факс: (812) 309-21-77.

#### ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЯ

НАО «Северная звезда», Россия

Юридический адрес предприятия-производителя:

111524, г. Москва, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, этаж 2, помещ. 47

Адрес производителя и принятия претензий:

188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмоловское городское поселение, г. п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2  
тел/факс: (812) 309-21-77.



Производится в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice).

Заключения о соответствии производителя лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств выданы Министерством промышленности и торговли Российской Федерации.

Сертификат GMP выдан Европейским агентством.