



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

**РУКОВОДИТЕЛЬ**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074  
Телефон: (499) 578 02 30; (495) 698 15 74

10.07.2017 № 014-1646/17

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О новых данных по безопасности  
лекарственного препарата  
Кетиап

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо АО «Акрихин» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Кетиап (МНН: Кветиапин).

Приложение: на 25 л. в 1 экз.

М.А.Мурашко



2163716

04.07.2017 № 62/50

на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**Информационное письмо о новых данных по безопасности лекарственного препарата Кетиап, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, производства Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша**

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия выражает вам свое почтение и информирует о новых данных по безопасности лекарственного препарата **Кетиап (МНН: кветиапин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, производства Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша** (рег. уд. ЛП-001548 от 29.05.2017), внесенных в инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения согласно актуальной информации об опыте клинического применения.

Сведения об изменениях, внесенных в инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения Кетиап (МНН: кветиапин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, производства Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша, представлены в таблице ниже и выделены жирным шрифтом.

Старая редакция	Новая редакция
<p><b>Фармакологические свойства</b>  <b>Фармакодинамика</b>                      Кветиапин является атипичным антипсихотическим препаратом. Кветиапин и его активный метаболит N-дезалкилкетиапин взаимодействуют с нейротрансмиттерными рецепторами головного мозга. Кветиапин и N-дезалкилкетиапин 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 антипсихотические свойства кветиапина и низкую частоту развития экстрапирамидных побочных эффектов.</p>	<p><b>Фармакологические свойства</b>  <b>Фармакодинамика</b>  <b>Механизм действия</b>                      Кветиапин является атипичным антипсихотическим препаратом. Кветиапин и его активный метаболит N-дезалкилкетиапин взаимодействуют с нейротрансмиттерными рецепторами головного мозга. Кветиапин и N-дезалкилкетиапин 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 антипсихотические свойства кветиапина и низкую частоту развития экстрапирамидных побочных эффектов.</p>

Кветиапин и N-дезалкилкетиапин обладают высоким сродством к гистаминовым и  $\alpha_1$ -адренорецепторам и меньшим сродством по отношению к  $\alpha_2$ -адренорецепторам и серотониновым рецепторам типа 5HT<sub>1</sub>. Кветиапин не проявляет заметного сродства к холинергическим мускариновым и бензодиазепиновым рецепторам.

Удельный вклад метаболита N-дезалкилкетиапина в фармакологическую активность кветиапина не установлен.

Кветиапин вызывает слабую каталепсию в дозах, эффективно блокирующих D<sub>2</sub> рецепторы. Кветиапин вызывает селективное уменьшение активности мезолимбических A10 дофаминэргических нейронов в сравнении с A9 нигростриатными нейронами, вовлеченными в моторную функцию.

Кветиапин не вызывает длительного повышения концентрации пролактина в плазме крови.

Кветиапин не обладает сродством к переносчику норадреналина и обладает низким сродством к 5HT<sub>1A</sub>-серотониновому рецептору, в то время как N-дезалкилкетиапин проявляет высокое сродство к обоим. Ингибирование переносчика норадреналина и частичный агонизм в отношении 5HT<sub>1A</sub>-серотониновых рецепторов, проявляемые N-дезалкилкетиапином, могут обуславливать антидепрессивное действие препарата. Кветиапин и N-дезалкилкетиапин обладают высоким сродством к гистаминовым и  $\alpha_1$ -адренорецепторам и умеренным сродством по отношению к  $\alpha_2$ -адренорецепторам. Кроме того, кветиапин не обладает или обладает низким сродством к мускариновым рецепторам, в то время как N-дезалкилкетиапин проявляет умеренное или высокое сродство к нескольким подтипам мускариновых рецепторов. В стандартных тестах кветиапин проявляет антипсихотическую активность.

Удельный вклад метаболита N-дезалкилкетиапина в фармакологическую активность кветиапина не установлен.

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

Кветиапин не вызывает длительного повышения концентрации пролактина в плазме крови.

#### *Эффективность*

Препарат Кетиап эффективен в отношении как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении.

Препарат эффективен в качестве монотерапии при маниакальных эпизодах от умеренной до выраженной

степени тяжести. Данные о длительном применении препарата Кетиап для профилактики последующих маниакальных и депрессивных эпизодов отсутствуют. Данные по применению кветиапина в комбинации с вальпроатом семинатрия или препаратами лития при маниакальных эпизодах от умеренной до выраженной степени тяжести ограничены, однако данная комбинированная терапия, в целом, хорошо переносилась. Кроме того, кветиапин в дозе 300 мг и 600 мг эффективен у пациентов с биполярным расстройством I и II типа от умеренной до выраженной степени тяжести. При этом, эффективность препарата при приеме в дозе 300 мг и 600 мг в сутки сопоставима.

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

При приеме кветиапина с титрованием дозы при шизофрении частота ЭПС и сопутствующего применения м-холиноблокаторов была сопоставима с таковой при приеме плацебо. При назначении препарата в фиксированных дозах от 75 до 750 мг/сут пациентам с шизофренией частота возникновения ЭПС и необходимость сопутствующего применения м-холиноблокаторов не увеличивалась.

При применении кветиапина 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 вальпроатом семинатрия, частота ЭПС и сопутствующего применения м-холиноблокаторов была сопоставима с таковой при приеме плацебо.

#### **Фармакокинетика**

При приеме внутрь кветиапин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и интенсивно метаболизируется в печени.

#### **Фармакокинетика**

##### **Всасывание**

При приеме внутрь кветиапин хорошо всасывается из желудочно-кишечного

Прием пищи существенно не влияет на биодоступность кветиапина.

Приблизительно 83 % кветиапина связывается с белками плазмы крови.

Равновесная концентрация активного метаболита (N-дезалкилкветиапина) составляет 35 % от таковой кветиапина. Период полувыведения кветиапина и N-дезалкилкветиапина составляет около 7 и 12 часов, соответственно. Фармакокинетика кветиапина и N-дезалкилкветиапина 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 цирроз печени) средний плазменный клиренс кветиапина снижен приблизительно на 25 %. Вследствие интенсивного метаболизма в печени, у пациентов с печеночной недостаточностью возможно повышение плазменной концентрации кветиапина, что требует коррекции дозы препарата.

В среднем менее 5 % дозы фракции свободного кветиапина и N-дезалкилкветиапина плазмы выводятся почками. Приблизительно 73 % кветиапина выводится почками и 21 % кишечником. Менее 5 % кветиапина не подвергается метаболизму и выводится в неизменном виде почками или кишечником.

Установлено, что изофермент CYP3A4 является ключевым изоферментом цитохрома P450, метаболизирующим кветиапин. N-дезалкилкветиапин образуется при участии изофермента CYP3A4.

Кветиапин и некоторые его метаболиты (включая N-дезалкилкветиапин) обладают слабой ингибирующей активностью по отношению к изоферментам CYP1A2, 2C9,

тракта. Прием пищи существенно не влияет на биодоступность кветиапина.

#### **Распределение**

Приблизительно 83% кветиапина связывается с белками плазмы крови.

Равновесная концентрация активного метаболита (N-дезалкилкветиапина) составляет 35% от таковой кветиапина.

**Фармакокинетика кветиапина и N-дезалкилкветиапина линейная, различий фармакокинетических показателей у мужчин и женщин не наблюдается.**

#### **Метаболизм**

Кветиапин интенсивно метаболизируется в печени.

Установлено, что изофермент CYP3A4 является ключевым изоферментом цитохрома P450, метаболизирующим кветиапин. N-дезалкилкветиапин образуется при участии изофермента CYP3A4.

Кветиапин и некоторые его метаболиты (включая N-дезалкилкветиапин) обладают слабой ингибирующей активностью по отношению к изоферментам CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, но только при концентрации, в 5–50 раз превышающей концентрации, наблюдаемые при обычно применяемой терапевтической дозе. Основываясь на результатах *in vitro*, не следует ожидать, что одновременное применение кветиапина с другими препаратами приведет к клинически выраженному ингибированию метаболизма других лекарственных средств, опосредованного изоферментами цитохрома P450.

#### **Выведение**

Период полувыведения кветиапина и N-дезалкилкветиапина составляет около 7 и 12 часов, соответственно. В среднем менее 5% дозы фракции свободного кветиапина и N-дезалкилкветиапина плазмы выводятся почками. Приблизительно 73% кветиапина выводится почками и 21% кишечником. Менее 5% кветиапина не подвергается метаболизму и выводится в неизменном виде почками или кишечником.

**Фармакокинетика в особых группах**  
**Пожилые пациенты**

<p>2С19, 2D6 и 3А4, но только при концентрации, в 5-50 раз, превышающей концентрации, наблюдаемые при обычно применяемой терапевтической дозе. Основываясь на результатах in vitro, не следует ожидать, что одновременное применение кветиапина с другими препаратами приведет к клинически выраженному ингибированию метаболизма других лекарственных средств, опосредованного изоферментами цитохрома Р450.</p>	<p>Средний клиренс кветиапина у пожилых пациентов на 30-50% меньше, чем у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет.</p> <p><b>Нарушение функции почек</b> 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.</p> <p><b>Нарушение функции печени</b> У пациентов с печеночной недостаточностью (компенсированный цирроз печени) средний плазменный клиренс кветиапина снижен приблизительно на 25%. Вследствие интенсивного метаболизма в печени, у пациентов с печеночной недостаточностью возможно повышение плазменной концентрации кветиапина, что требует коррекции дозы препарата.</p>
<p><b>Противопоказания</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперчувствительность к любому компоненту препарата;</li> <li>• дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;</li> <li>• одновременное применение с ингибиторами цитохрома Р450 (противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин, нефазодон, ингибиторы протеазы ВИЧ, грейпфрутовый сок);</li> <li>• психозы у пожилых пациентов с деменцией;</li> <li>• беременность;</li> <li>• период лактации;</li> <li>• детский возраст (эффективность и безопасность не установлены).</li> </ul>	<p><b>Противопоказания</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гиперчувствительность к любому компоненту препарата;</li> <li>• дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;</li> <li>• одновременное применение с ингибиторами цитохрома Р450 (противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин, нефазодон, ингибиторы протеазы ВИЧ, грейпфрутовый сок);</li> <li>• психозы у пожилых пациентов с деменцией;</li> <li>• беременность, <b>период грудного вскармливания</b>;</li> <li>• детский возраст (эффективность и безопасность не установлены).</li> </ul>
<p><b>С осторожностью</b> У пациентов с печеночной недостаточностью, судорогами в анамнезе, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями или другими состояниями, предрасполагающими к развитию артериальной гипотензии; у пациентов пожилого возраста.</p>	<p><b>С осторожностью</b> У пациентов с печеночной недостаточностью, судорогами в анамнезе, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями или другими состояниями, предрасполагающими к развитию артериальной гипотензии; у пациентов с <b>сахарным диабетом</b>; у пациентов с <b>врожденным синдромом удлинения интервала QT</b>; при риске развития</p>

	инсульта и аспирационной пневмонии; у пациентов пожилого возраста.
<p><b>Беременность и период лактации</b></p> <p>Безопасность применения препарата во время беременности не установлена. Поэтому при беременности Кветиап можно применять только, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.</p> <p>Степень выведения кветиапина с женским молоком не известна. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание рекомендуется прекратить.</p>	<p><b>Применение при беременности и в период грудного вскармливания</b></p> <p>Безопасность применения препарата во время беременности не установлена. При применении антипсихотических препаратов, в т.ч. кветиапина, в третьем триместре беременности у новорожденных появляется риск развития побочных реакций разной степени выраженности и длительности, включая ЭПС и синдром «отмены». Сообщалось о возбуждении, гипертонии, гипотонии, треморе, сонливости, респираторном дистресс-синдроме или нарушениях кормления. Поэтому применение препарата во время беременности противопоказано. Опубликованы сообщения об экскреции кветиапина с грудным молоком, однако, степень экскреции не установлена. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание рекомендуется прекратить.</p>
<p><b>Побочное действие</b></p> <p>Побочные эффекты, наблюдаемые при применении препарата, классифицированы на категории в зависимости от частоты их возникновения согласно следующей градации: очень часто - &gt;1/10; часто - &gt;1/100, &lt;1/10; нечасто - &gt;1/1000, &lt;1/100; редко - &gt;1/10000, &lt;1/1000; очень редко - &lt;1/10000, включая отдельные сообщения.</p> <p><i>Со стороны системы кроветворения:</i> часто - лейкопения; нечасто - эозинофилия, тромбоцитопения; очень редко - нейтропения.</p> <p><i>Нарушения метаболизма и питания:</i> часто - увеличение массы тела (преимущественно в первые недели лечения), гипергликемия или декомпенсация сахарного диабета; очень редко - сахарный диабет.</p> <p><i>Со стороны нервной системы:</i> очень часто - головокружение, сонливость, головная боль; часто - синкопальные состояния, необычные и кошмарные сновидения, обморок, экстрапирамидные симптомы, анорексия; нечасто - тревога, враждебность, психомоторное возбуждение, бессонница, акатизия, тремор, судороги, депрессия, дизартрия, парестезии; редко -</p>	<p><b>Побочное действие</b></p> <p>Наиболее частые побочные эффекты кветиапина (&gt;10%) – сонливость, головокружение, сухость во рту, синдром «отмены» повышение концентрации триглицеридов, повышение концентрации общего холестерина (главным образом, холестерина липопротеидов низкой плотности – ЛНП), снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛВП), увеличение массы тела, снижение концентрации гемоглобина и экстрапирамидные симптомы.</p> <p>Побочные эффекты, наблюдаемые при применении препарата, классифицированы на категории в зависимости от частоты их возникновения согласно следующей градации: очень часто – &gt;1/10; часто – &gt;1/100, &lt;1/10; нечасто – &gt;1/1000, &lt;1/100; редко – &gt;1/10000, &lt;1/1000; очень редко – &lt;1/10000, частота неизвестна – невозможно оценить частоту встречаемости по имеющимся данным.</p>

злокачественный нейролептический синдром (гипертермия, мышечная ригидность, измененный ментальный статус, лабильность вегетативной нервной системы, повышение активности креатинфосфокиназы); очень редко - поздняя дискинезия.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - ортостатическая гипотензия, сердцебиение, тахикардия, повышение артериального давления, удлинение интервала QT на ЭКГ.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто - сухость во рту; часто - тошнота, рвота, диарея или запор, диспепсия; нечасто - дисфагия; редко - боль в животе, желтуха; очень редко - гепатит.

*Со стороны дыхательной системы:* часто - фарингит, ринит.

*Аллергические реакции:* нечасто - кожная сыпь, реакции гиперчувствительности; очень редко - ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона.

*Со стороны репродуктивной системы:* редко - приапизм (болезненная эрекция).

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

*Со стороны иммунной системы:* нечасто - реакции гиперчувствительности; очень редко - ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона.

*Лабораторные показатели:* очень часто - гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия; часто - повышение активности «печеночных» трансаминаз; нечасто - повышение активности γ-глутамилтрансферазы, снижение концентрации общего и свободного тироксина (в первые 4 недели), а также концентрации общего и реверсивного трийодтиронина (только при приеме высоких доз кветиапина), повышение активности креатинфосфокиназы, не связанное со злокачественным нейролептическим синдромом; редко - повышение активности креатинфосфокиназы.

*Прочие:* очень часто - синдром «отмены»; часто - периферические отеки, астения, повышенное потоотделение; редко - боль в пояснице, боль в грудной клетке, субфебрилитет, миалгия, сухость кожи, ослабление зрения.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто - снижение концентрации гемоглобина<sup>23</sup>; часто - лейкопения<sup>1,25</sup>; снижение количества нейтрофилов<sup>1,22</sup>; повышение количества эозинофилов<sup>24</sup>; нечасто - тромбоцитопения, снижение количества тромбоцитов<sup>14</sup>; редко - агранулоцитоз<sup>27</sup>; частота неизвестна - нейтропения<sup>1</sup>.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* нечасто - реакции гиперчувствительности<sup>6</sup>; очень редко - анафилактические реакции<sup>6</sup>.

*Нарушения со стороны эндокринной системы:* часто - повышение концентрации пролактина в сыворотке крови<sup>16</sup>, снижение концентрации общего и свободного тироксина (Т4)<sup>20</sup> в плазме крови, снижение концентрации общего трийодтиронина (Т3)<sup>20</sup>, повышение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ)<sup>20</sup> в плазме крови; нечасто - снижение концентрации свободного Т3 в плазме крови<sup>20</sup>; очень редко - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

*Нарушения обмена веществ и питания:* очень часто - повышение концентрации триглицеридов в сыворотке крови<sup>1,11</sup>, общего холестерина (главным образом, холестерина ЛПНП)<sup>1,12</sup>, снижение концентрации холестерина ЛПВП<sup>1,18</sup> в плазме крови, увеличение массы тела<sup>9</sup>; часто - гипергликемия<sup>1,17</sup>, повышение аппетита; нечасто - гипонатриемия<sup>9</sup>, сахарный диабет<sup>1,5,6</sup>.

*Нарушения психики:* часто - необычные и кошмарные сновидения, суицидальные мысли и поведение<sup>1</sup>; редко - сомнамбулизм и схожие явления<sup>17</sup>.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто - головокружение<sup>1,4,17</sup>, сонливость<sup>2,17</sup>, головная боль; часто - дизартрия, обморок<sup>1,4,17</sup>, экстрапирамидные симптомы<sup>1,13</sup>; нечасто - судороги<sup>1</sup>, синдром беспокойных ног, поздняя дискинезия<sup>1,6</sup>.

*Нарушения со стороны органа зрения:* часто - нечеткость зрения.

*Нарушения со стороны сердца:* часто - тахикардия<sup>1,4</sup>, ощущение сердцебиения<sup>19</sup>;



нечасто – брадикардия<sup>26</sup>, удлинение интервала QT<sup>1,13,30</sup>.

*Нарушения со стороны сосудов:* часто – ортостатическая гипотензия<sup>1,4,17</sup>; редко – венозная тромбоэмболия<sup>1</sup>.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто – одышка<sup>19</sup>; нечасто – ринит.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – сухость во рту; часто – запор, диспепсия, рвота<sup>21</sup>; нечасто – дисфагия<sup>1,8</sup>; редко – непроходимость кишечника/илеус.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – повышение активности АЛТ в сыворотке крови<sup>3</sup>, повышение активности АСТ в сыворотке крови<sup>3</sup>, повышение активности ГГТ в сыворотке крови<sup>3</sup>; редко – желтуха<sup>6</sup>, гепатит<sup>6</sup>.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень редко – ангионевротический отек<sup>6</sup>, синдром Стивенса-Джонсона<sup>6</sup>.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* очень редко – рабдомиолиз.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто – задержка мочи.

*Беременность, послеродовые и перинатальные состояния:* частота неизвестна – синдром «отмены» у новорожденных<sup>28</sup>.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* нечасто – сексуальная дисфункция; редко – приапизм, галакторея, расстройства менструального цикла.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто – синдром «отмены»<sup>1,10</sup>; часто – незначительно выраженная астения, раздражительность, периферические отеки, лихорадка; редко – злокачественный нейролептический синдром<sup>1</sup>, гипотермия.

*Лабораторные и инструментальные данные:* редко – повышение активности креатинфосфокиназы<sup>15</sup> в крови.

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.
3. Возможно бессимптомное повышение ( $\geq 3$  раза от верхней границы нормы при измерении в любое время) активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) в сыворотке крови, как правило, обратимое на фоне продолжающегося приема кветиапина.
4. Как и другие антипсихотические препараты с  $\alpha 1$ -адреноблокирующим действием, кветиапин 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 по сравнению с плацебо была отмечена только у пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства.
9. Повышение исходной массы тела не менее чем на 7%. В основном, возникает в начале терапии у взрослых.
10. При изучении синдрома «отмены» в краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследованиях кветиапина в режиме монотерапии были отмечены следующие симптомы: бессонница,

тошнота, головная боль, диарея, рвота, головокружение и раздражительность. Частота синдрома «отмены» существенно снижалась через 1 неделю 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  $\leq 100 \times 10^9$ /л хотя бы при однократном применении.
15. Без связи с злокачественным нейролептическим синдромом. По данным клинических исследований.
16. Повышение концентрации пролактина у пациентов  $\geq 18$  лет:  $> 20$  мкг/л ( $\geq 869,56$  пмоль/л) у мужчин;  $> 30$  мкг/л ( $\geq 1304,34$  пмоль/л) у женщин.
17. Может приводить к падению.
18. Снижение концентрации холестерина ЛПВП  $< 40$  мг/дл ( $< 1,03$  ммоль/л) у мужчин и  $< 50$  мг/дл ( $< 1,29$  ммоль/л) у женщин.
19. Данные явления часто отмечали на фоне тахикардии, головокружения, ортостатической гипотензии и/или сопутствующей патологии сердечно-сосудистой или дыхательной системы.
20. На основании потенциально клинически значимых отклонений от нормального исходного уровня, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменения концентрации общего Т4, свободного Т4, общего Т3, свободного Т3 до значений  $< 80\%$  от нижней границы нормы (пмоль/л) при измерении в любое время. Изменение концентрации ТТГ  $> 5$  мМЕд/л при измерении в любое время.

21. На основании повышенной частоты возникновения рвоты у пожилых пациентов (возраст  $\geq 65$  лет).
22. В краткосрочных клинических исследованиях монотерапии кветиапином у пациентов с количеством нейтрофилов до начала терапии  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$  случаи нейтропении (количество нейтрофилов  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) отмечены у 1,9% пациентов в группе кветиапина против 1,5% в группе плацебо. Снижение количества нейтрофилов  $\geq 0,5$ , но  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  отмечалось с частотой 0,2% в группе кветиапина и плацебо. Снижение количества нейтрофилов  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  хотя бы при однократном определении отмечено у 0,21% пациентов в группе кветиапина против 0% в группе плацебо.
23. Снижение концентрации гемоглобина  $\leq 13$  г/дл у мужчин и  $\leq 12$  г/дл у женщин, хотя бы при однократном определении отмечалось у 11% пациентов на фоне приема кветиапина во всех клинических исследованиях, включая длительную терапию. В краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях снижение концентрации гемоглобина  $\leq 13$  г/дл у мужчин и  $\leq 12$  г/дл у женщин, хотя бы при однократном определении, отмечалось у 8,3% пациентов в группе кветиапина по сравнению с 6,2% в группе плацебо.
24. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормального уровня, отмеченных во всех клинических исследованиях. Повышение количества эозинофилов  $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$  при измерении в любое время.
25. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормального уровня, отмеченных во всех клинических исследованиях. Снижение количества лейкоцитов  $\leq 3 \times 10^9/\text{л}$  при измерении в любое время.
26. Может развиваться в момент или вскоре после начала терапии и

сопровождаться гипотензией и/или обмороком. Частота установлена на основании сообщений о развитии брадикардии и связанных нежелательных явлений во всех клинических исследованиях кветиапина.

27. На основании оценки частоты у пациентов, принимавших участие во всех клинических исследованиях кветиапина, у которых отмечалась тяжелая нейтропения ( $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) в сочетании с инфекциями.
28. См. раздел «Беременность и период грудного вскармливания».
29. Изменение концентрации от  $>132$  ммоль/л до  $<132$  ммоль/л хотя бы при однократном применении.
30. Частота изменения интервала QTc от  $<450$  мсек до  $\geq 450$  мсек с увеличением на  $\geq 30$  мсек. В плацебо-контролируемых исследованиях количество пациентов, у которых отмечено клинически значимое увеличение интервала QTc, было исходным в группах кветиапина и плацебо.

Удлинение интервала QT, желудочковая аритмия, внезапная смерть, остановка сердца и двунаправленная желудочковая тахикардия считаются эффектами, присущими нейролептикам.

Частота ЭПС в краткосрочных клинических исследованиях у взрослых пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства в группе кветиапина составила 8,9%, в группе плацебо – 3,8%. При этом частота отдельных симптомов ЭПС (таких как акатизия, экстрапирамидные расстройства, тремор, дискинезия, дистония, беспокойство, непроизвольные сокращения мышц, психомоторное возбуждение и мышечная ригидность), как правило, была низкой и не превышала 4% в каждой из терапевтических групп. В долгосрочных клинических исследованиях кветиапина при шизофрении и биполярном расстройстве у взрослых пациентов

	<p>частота ЭПС была сопоставима в группах кветиапина и плацебо. На фоне терапии кветиапином может отмечаться дозозависимое снижение концентрации гормонов щитовидной железы. Частота потенциально клинически значимых изменений концентрации гормонов щитовидной железы в краткосрочных клинических исследованиях для общего Т4 составила 3,4% в группе кветиапина и 0,6% в группе плацебо; для свободного Т4 – 0,7% в группе кветиапина против 0,1% в группе плацебо; для общего Т3 – 0,54% в группе кветиапина против 0,0% в группе плацебо; для свободного Т3 – 0,2% в группе кветиапина и 2,7% в группе плацебо. В краткосрочных клинических исследованиях монотерапии частота потенциально клинически значимых изменений концентрации Т3 и ТТГ составила 0,0% в группе кветиапина и плацебо; для Т4 и ТТГ составила 0,1% в группе кветиапина против 0,0% в группе плацебо. Данные изменения, как правило, не связаны с клинически выраженным гипотиреозом. Максимальное снижение общего и свободного Т4 зарегистрировано на 6-ой неделе терапии кветиапином, без дальнейшего снижения концентрации гормонов при длительном лечении. Практически во всех случаях концентрация общего и свободного Т4 возвращалась к исходному уровню после прекращения терапии кветиапином, независимо от длительности лечения. Концентрация тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) при измерении у 8 пациентов оставалась неизменной.</p>
<p><b>Передозировка</b> Сообщалось о летальном исходе при приеме 13,6 г кветиапина у пациента, участвовавшего в клиническом исследовании, а также о летальном исходе после приема 6 г кветиапина при постмаркетинговом наблюдении за применением препарата. В то же время, описан случай приема кветиапина в дозе, превышающей 30 г, без летального исхода.</p>	<p><b>Передозировка</b> Сообщалось о летальном исходе при приеме 13,6 г кветиапина у пациента, участвовавшего в клиническом исследовании, а также о летальном исходе после приема 6 г кветиапина при постмаркетинговом наблюдении за применением препарата. В то же время, описан случай приема кветиапина в дозе, превышающей 30 г, без летального исхода.</p>

Имеются сообщения о крайне редких случаях передозировки кветиапином, приводивших к увеличению интервала QTc, 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 дозозависимых побочных эффектов препарата, таких как сонливость и седация, тахикардия и снижение артериального давления.

Специфических антидотов к кветиапину нет. В случаях тяжелой интоксикации следует помнить о возможности передозировки несколькими лекарственными препаратами. Рекомендуется проводить мероприятия, направленные на поддержание функции дыхания и сердечно-сосудистой системы, обеспечение адекватной вентиляции легких и оксигенации. Промывание желудка (после интубации, если пациент без сознания) и применение активированного угля и слабительных средств может способствовать выведению неабсорбированного кветиапина, однако эффективность этих мер не изучена. Тщательное медицинское наблюдение должно продолжаться до улучшения состояния пациента.

Имеются сообщения о крайне редких случаях передозировки кветиапином, приводивших к увеличению интервала QTc, судорогам, эпилепсии, рабдомиолизу, угнетению дыхания, задержке мочи, делирию, 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 дозозависимых побочных эффектов препарата, таких как сонливость и седация, тахикардия и снижение артериального давления.

#### *Лечение*

Специфических антидотов к кветиапину нет. В случаях тяжелой интоксикации следует помнить о возможности передозировки несколькими лекарственными препаратами. Рекомендуется проводить мероприятия, направленные на поддержание функции дыхания и сердечно-сосудистой системы, обеспечение адекватной вентиляции легких и оксигенации. **Опубликованы сообщения о разрешении тяжелых нежелательных эффектов со стороны центральной нервной системы, в т.ч. комы и делирия, после внутривенного введения физостигмина (в дозе 1-2 мг) под постоянным контролем ЭКГ.**

**В случае возникновения рефрактерной гипотензии при передозировке кветиапина лечение следует осуществлять путем внутривенного введения жидкости и/или симпатомиметических препаратов (не следует назначать эпинефрин и дофамин, поскольку стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов может вызвать усиление гипотензии на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов кветиапином).** Промывание желудка (после интубации, если пациент без сознания) и применение активированного угля и слабительных средств может способствовать выведению неабсорбированного кветиапина, однако эффективность этих мер не изучена.

	Тщательное медицинское наблюдение должно продолжаться до улучшения состояния пациента.
<p><b>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</b></p> <p>Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кветиапина с другими лекарственными средствами, влияющими на центральную нервную систему, а также с этанолом.</p> <p>Одновременное применение кветиапина (в дозе 25 мг) с кетоконазолом (мощным ингибитором изофермента CYP3A4) приводило к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) кветиапина в 5-8 раз. Поэтому одновременное применение кветиапина и ингибиторов изофермента CYP3A4 противопоказано. По тем же причинам не рекомендуется принимать кветиапин вместе с грейпфрутовым соком.</p> <p>В фармакокинетическом исследовании применение кветиапина в различных дозах до или одновременно с приемом карбамазепина (мощного индуктора микросомальных ферментов печени) приводило к значительному повышению клиренса кветиапина и, соответственно, уменьшению AUC, в среднем, на 13%, по сравнению с приемом кветиапина без карбамазепина. У некоторых пациентов снижение AUC было еще более выраженным. Такое взаимодействие сопровождается снижением концентрации кветиапина в плазме и может снижать эффективность терапии препаратом.</p> <p>Одновременное применение кветиапина с фенитоином, другим мощным индуктором микросомальных ферментов печени, сопровождалось еще более выраженным (примерно на 450%) повышением клиренса кветиапина. Применение препарата у пациентов, применяющих индукторы микросомальных ферментов печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии кветиапином превосходит риск, связанный с отменой препарата-индуктора микросомальных ферментов печени. Изменение дозы препаратов-индукторов микросомальных ферментов печени должно быть постепенным. При необходимости, возможно их замещение препаратами, не</p>	<p><b>Взаимодействие с другими лекарственными средствами</b></p> <p>Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кветиапина с другими лекарственными средствами, влияющими на центральную нервную систему, а также с этанолом.</p> <p><b>Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кветиапина и других лекарственных препаратов с антихолинергическим (мускариновым) эффектом.</b></p> <p>Одновременное применение кветиапина (в дозе 25 мг) с кетоконазолом (мощным ингибитором изофермента CYP3A4) приводило к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) кветиапина в 5-8 раз. Поэтому одновременное применение кветиапина и ингибиторов изофермента CYP3A4 противопоказано. По тем же причинам не рекомендуется принимать кветиапин вместе с грейпфрутовым соком.</p> <p>В фармакокинетическом исследовании применение кветиапина в различных дозах до или одновременно с приемом карбамазепина (мощного индуктора микросомальных ферментов печени) приводило к значительному повышению клиренса кветиапина и, соответственно, уменьшению AUC, в среднем, на 13%, по сравнению с приемом кветиапина без карбамазепина. У некоторых пациентов снижение AUC было еще более выраженным. Такое взаимодействие сопровождается снижением концентрации кветиапина в плазме и может снижать эффективность терапии препаратом.</p> <p>Одновременное применение кветиапина с фенитоином, другим мощным индуктором микросомальных ферментов печени, сопровождалось еще более выраженным (примерно на 450%) повышением клиренса кветиапина. Применение препарата у пациентов, применяющих индукторы микросомальных ферментов печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии кветиапином превосходит риск, связанный с отменой препарата-индуктора микросомальных</p>



индуцирующими микросомальные ферменты печени (например, препаратами вальпроевой кислоты).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменялась при одновременном применении имипрамина (ингибитор изофермента CYP2D6) или флуоксетина (ингибитор изофермента CYP3A4 и CYP2D6).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменялась при одновременном применении с рисперидоном или галоперидолом. Однако одновременный прием кветиапина и тиоридазина приводил к повышению клиренса кветиапина примерно на 70 %.

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном применении циметидина.

При однократном приеме 2 мг лоразепама на фоне приема кветиапина в дозе 250 мг 2 раза в сутки клиренс лоразепама снижался примерно на 20 %.

Фармакокинетика препаратов лития не изменяется при одновременном применении кветиапина.

Не отмечено клинически значимых изменений фармакокинетики вальпроевой кислоты и кветиапина при одновременном применении вальпроата семинария и кветиапина.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кветиапина с лекарственными средствами, снижающими артериальное давление.

Кветиапин может снижать фармакологические эффекты леводопы и других агонистов дофаминовых рецепторов. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кветиапина и препаратов, способных вызвать нарушение электролитного баланса или удлинение интервала QTc.

Кветиапин не вызывал индукции микросомальных ферментов печени, участвующих в метаболизме феназона.

ферментов печени. Изменение дозы препаратов-индукторов микросомальных ферментов печени должно быть постепенным. При необходимости, возможно их замещение препаратами, не индуцирующими микросомальные ферменты печени (например, препаратами вальпроевой кислоты).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменялась при одновременном применении имипрамина (ингибитор изофермента CYP2D6) или флуоксетина (ингибитор изофермента CYP3A4 и CYP2D6).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменялась при одновременном применении с рисперидоном или галоперидолом. Однако одновременный прием кветиапина и тиоридазина приводил к повышению клиренса кветиапина примерно на 70%.

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном применении циметидина.

При однократном приеме 2 мг лоразепама на фоне приема кветиапина в дозе 250 мг 2 раза в сутки клиренс лоразепама снижался примерно на 20%.

Фармакокинетика препаратов лития не изменяется при одновременном применении кветиапина.

При одновременном применении препарата кветиапина с препаратом лития у взрослых пациентов с острым маниакальным эпизодом отмечена более высокая частота нежелательных реакций, связанных с ЭПС (в особенности тремора), сонливости и увеличения массы тела по сравнению с пациентами, принимавшими кветиапин с плацебо в 6-недельном рандомизированном исследовании.

Не отмечено клинически значимых изменений фармакокинетики вальпроевой кислоты и кветиапина при одновременном применении вальпроата семинария и кветиапина.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кветиапина с лекарственными средствами, снижающими артериальное давление.

Кветиапин может снижать фармакологические эффекты леводопы и

	<p>других агонистов дофаминовых рецепторов.</p> <p>Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кветиапина и препаратов, способных вызвать нарушение электролитного баланса или удлинение интервала QTc.</p> <p>Кветиапин не вызывал индукции микросомальных ферментов печени, участвующих в метаболизме феназона.</p> <p>У пациентов, принимавших кветиапин, были отмечены ложноположительные результаты скрининг-тестов на выявление метадона и трициклических антидепрессантов методом иммуноферментного анализа. Для подтверждения результатов скрининга рекомендуется проведение хроматографического исследования.</p>
<p><b>Особые указания</b></p> <p><b>Сонливость</b></p> <p>Во время терапии кветиапином может отмечаться сонливость и связанные с ней симптомы, например, седативный эффект (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 препаратом.</p> <p><b>Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями</b></p> <p>Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, и другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии. На фоне терапии кветиапином может возникать ортостатическая гипотензия, особенно во время титрования дозы в начале терапии. При возникновении ортостатической</p>	<p><b>Особые указания</b></p> <p><b>Дети и подростки (в возрасте от 10 до 17 лет)</b></p> <p>Препарат Кетиап не показан для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных по применению в этой возрастной группе.</p> <p>По результатам клинических исследований кветиапина некоторые побочные эффекты (повышение аппетита, повышение концентрации пролактина в сыворотке крови, рвота, насморк и обмороки) у детей и подростков наблюдали с большей частотой, чем у взрослых пациентов. Также отмечено повышение артериального давления, не наблюдавшееся у взрослых пациентов. У детей и подростков также наблюдали изменение функции щитовидной железы.</p> <p>Влияние на рост, половое созревание, умственное развитие и поведенческие реакции при длительном применении (более 26 недель) кветиапина не изучалось.</p> <p>В плацебо-контролируемых исследованиях у детей и подростков с шизофренией и манией в структуре биполярного расстройства частота развития ЭПС была выше при применении кветиапина по сравнению с плацебо.</p>

гипотензии может потребоваться снижение дозы или более медленное ее титрование.

#### *Судороги*

Не выявлено различий в частоте развития судорог у пациентов, принимавших кветиапин или плацебо. Однако, как и при терапии другими антипсихотическими средствами, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с наличием судорог в анамнезе.

#### *Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)*

Отмечено увеличение частоты возникновения ЭПС у взрослых пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства при приеме кветиапина.

#### *Поздняя дискинезия*

В случае развития симптомов поздней дискинезии рекомендуется снизить дозу препарата Кетиап или постепенно его отменить.

#### *Злокачественный нейролептический синдром*

На фоне приема антипсихотических препаратов, в том числе, кветиапина, может развиваться злокачественный нейролептический синдром, который может угрожать жизни. Клинические проявления синдрома включают в себя гипертермию, измененный ментальный статус, мышечную ригидность, лабильность вегетативной нервной системы, увеличение активности креатинфосфокиназы. В таких случаях необходимо немедленно отменить препарат и провести экстренное лечение.

#### *Тяжелая нейтропения*

В клинических исследованиях нечасто отмечались случаи тяжелой нейтропении (содержание нейтрофилов  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ). Большинство случаев выраженной нейтропении возникало через несколько месяцев после начала терапии препаратом. Не было выявлено дозозависимого эффекта. Лейкопения и/или нейтропения разрешалась после прекращения терапии кветиапином. Возможным фактором риска возникновения нейтропении является предшествующее сниженное количество лейкоцитов в крови и случаи лекарственно индуцированной нейтропении в анамнезе. У пациентов с количеством нейтрофилов  $<1 \times 10^9/\text{л}$  прием кветиапина следует прекратить. Пациента необходимо наблюдать для выявления возможных симптомов инфекции и

#### *Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение*

Депрессия при биполярном расстройстве 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.

Следует предупреждать пациентов (особенно относящихся к группе повышенного риска суицида) и их попечителей о необходимости контроля клинического ухудшения, суицидального поведения или мыслей, необычного изменения в поведении и необходимости немедленно обратиться к врачу в случае их появления.

По данным клинических исследований 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 в возрасте 18-24 года; 1,8% (19/1616) для кветиапина и 1,8% (11/622) для плацебо для пациентов старше 25 лет.

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.

При резком прекращении терапии кветиапином следует принимать во внимание потенциальный риск

контролировать содержание нейтрофилов (до превышения уровня  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

#### *Гипергликемия*

На фоне приема кветиапина возможно развитие гипергликемии или обострения сопутствующего сахарного диабета. Рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами с сахарным диабетом и пациентами с факторами риска развития сахарного диабета.

#### *Концентрация липидов в плазме*

На фоне приема кветиапина возможно повышение концентрации триглицеридов и холестерина в плазме.

#### *Удлинение интервала QT*

Не выявлено взаимосвязи между приемом кветиапина и стойким удлинением интервала QT. Однако удлинение интервала QT отмечалось при передозировке препаратом. Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ранее отмечавшимся удлинением интервала QT следует соблюдать осторожность при применении кветиапина. Также необходимо соблюдать осторожность при применении кветиапина одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QTс, другими нейрорептиками, особенно у лиц пожилого возраста, у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипомагниемией.

#### *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 не показан для лечения психозов, связанных с деменцией.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что некоторые «атипичные» нейрорептики примерно в 3 раза увеличивали риск развития цереброваскулярных осложнений у пациентов с деменцией. Механизм данного

развития событий, связанных с суицидом.

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 (Администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам, 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 0,8%, как для кветиапина (76/9327), так и для плацебо (37/4845).

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 у 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% (0/60) для кветиапина и 0% (0/58) 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

увеличения риска не изучен. Аналогичный риск увеличения частоты цереброваскулярных осложнений не может быть исключен для других антипсихотических лекарственных средств или других групп пациентов.

Кветиапин должен применяться с осторожностью у пациентов с риском развития инсульта.

#### *Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение*

У детей, подростков и молодых людей (младше 24 лет) с депрессией, другими психическими нарушениями антидепрессанты, по сравнению с плацебо, повышают риск возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. Поэтому при назначении кветиапина или любых других антидепрессантов у молодых людей (в возрасте 18–24 лет) следует соотнести риск суицида и пользу от их применения. В краткосрочных исследованиях у людей старше 24 лет риск суицида не повышался, а у людей старше 65 лет несколько снижался. Любое депрессивное расстройство само по себе увеличивает риск суицида. Поэтому во время лечения антидепрессантами за всеми пациентами должно быть установлено наблюдение с целью раннего выявления нарушений или изменений поведения, а также суицидальных наклонностей.

кветиапина и 0% (0/90) для плацебо у пациентов в возрасте до 18 лет.

#### *Сонливость*

Во время терапии кветиапином может отмечаться сонливость и связанные с ней симптомы, например, седативный эффект (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 препаратом.

#### *Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями*

Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, и другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии. На фоне терапии кветиапином может возникать ортостатическая гипотензия, особенно во время титрования дозы в начале терапии. При возникновении ортостатической гипотензии может потребоваться снижение дозы или более медленное ее титрование.

#### *Метаболические нарушения*

Увеличение массы тела, повышение концентрации глюкозы и липидов в крови у некоторых пациентов могут привести к ухудшению метаболического профиля, что требует соответствующего наблюдения.

#### *Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)*

Отмечено увеличение частоты возникновения ЭПС у взрослых пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства при приеме кветиапина.

#### *Поздняя дискинезия*

В случае развития симптомов поздней дискинезии рекомендуется снизить дозу

препарата Кетиап или постепенно его отменить. **Симптомы поздней дискинезии могут усиливаться или даже возникать после прекращения приема препарата.**

#### *Синдром ночного апноэ*

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

#### *Судороги*

Не выявлено различий в частоте развития судорог у пациентов, принимавших кветиапин или плацебо. Однако, как и при терапии другими антипсихотическими средствами, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с наличием судорог в анамнезе.

#### *Злокачественный нейролептический синдром*

На фоне приема антипсихотических препаратов, в том числе, кветиапина, может развиваться злокачественный нейролептический синдром, который может угрожать жизни. Клинические проявления синдрома включают в себя гипертермию, измененный ментальный статус, мышечную ригидность, лабильность вегетативной нервной системы, увеличение активности креатинфосфокиназы. В таких случаях необходимо немедленно отменить препарат и провести экстренное лечение.

#### *Тяжелая нейтропения*

В клинических исследованиях нечасто отмечались случаи тяжелой нейтропении (содержание нейтрофилов  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ). Большинство случаев выраженной нейтропении возникало через несколько месяцев после начала терапии препаратом. Не было выявлено дозозависимого эффекта. Лейкопения и/или нейтропения разрешалась после прекращения терапии кветиапином. Возможным фактором риска возникновения нейтропении является предшествующее сниженное количество лейкоцитов в крови и случаи лекарственно

индуцированной нейтропении в анамнезе. У пациентов с количеством нейтрофилов  $<1 \times 10^9/\text{л}$  прием кветиапина следует прекратить. Пациента необходимо наблюдать для выявления возможных симптомов инфекции и контролировать содержание нейтрофилов (до превышения уровня  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

#### *Антихолинергические (мускариновые) эффекты*

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

#### *Гипергликемия*

На фоне приема кветиапина возможно развитие гипергликемии или обострения сопутствующего сахарного диабета. Рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами с сахарным диабетом и пациентами с факторами риска развития сахарного диабета.

#### *Концентрация липидов в плазме*

На фоне приема кветиапина возможно повышение концентрации триглицеридов и холестерина в плазме.

#### *Удлинение интервала QT*

Не выявлено взаимосвязи между приемом кветиапина и стойким удлинением интервала QT. Однако удлинение интервала QT отмечалось при передозировке препаратом. Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и

ранее отмечавшимся удлинением интервала QT следует соблюдать осторожность при применении кветиапина. Также необходимо соблюдать осторожность при применении кветиапина одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QTс, другими нейролептиками, особенно у лиц пожилого возраста, у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипوماгнемией.

#### ***Кардиомиопатия и миокардит***

Во время клинических исследований и постмаркетингового применения были отмечены случаи развития кардиомиопатии и миокардита, однако, причинная связь с приемом препарата не установлена. Следует оценить целесообразность терапии кветиапином у пациентов с подозрением на кардиомиопатию и миокардит.

#### ***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 не показан для лечения психозов, связанных с деменцией.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что некоторые «атипичные» нейролептики 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 антипсихотических лекарственных средств или других групп пациентов.

Кветиапин должен применяться с осторожностью у пациентов с риском развития инсульта.



#### *Нарушения со стороны печени*

В случае развития желтухи прием препарата следует прекратить.

#### *Дисфагия*

Дисфагия и аспирация наблюдались при терапии кветиапином. Причинно-следственная связь возникновения аспирационной пневмонии с приемом кветиапина не установлена. Однако, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с риском возникновения аспирационной пневмонии.

#### *Венозная тромбоэмболия*

На фоне приема нейролептиков отмечены случаи возникновения венозной тромбоэмболии. Поскольку у пациентов, принимающих нейролептики, часто встречаются факторы риска венозной тромбоэмболии, до начала и во время терапии антипсихотическими препаратами, в т.ч. кветиапином, следует оценить факторы риска и принять профилактические меры.

#### *Запор и непроходимость кишечника*

Запор является фактором риска непроходимости кишечника. На фоне применения кветиапина отмечали развитие запора и непроходимости кишечника, включая случаи с летальным исходом у пациентов группы высокого риска непроходимости кишечника, в т.ч. получающих множественные сопутствующие препараты, которые снижают моторику кишечника, даже при отсутствии жалоб на запор.

#### *Панкреатит*

Во время клинических исследований и постмаркетингового применения были отмечены случаи развития панкреатита, однако причинно-следственная связь с приемом препарата не установлена. В постмаркетинговых сообщениях указано, что у многих пациентов присутствовали факторы риска развития панкреатита, такие как повышение концентрации триглицеридов, холелитиаз и употребление алкоголя.

#### *Ошибочное применение и зависимость*

	<p>Имеются сообщения о случаях ошибочного применения кветиапина и развития лекарственной зависимости. Следует соблюдать осторожность, назначая препарат пациентам с алкогольной или лекарственной зависимостью в анамнезе.</p> <p><i>Дополнительная информация</i></p> <p>Данные о совместном применении кветиапина с дивальпроатом или литием при острых маниакальных эпизодах легкой или средней степени тяжести ограничены. Отмечены хорошая переносимость этой комбинированной терапии и аддитивный эффект на 3-й неделе терапии.</p>
<p><b>Вождение транспортных средств и обслуживание работающих механических устройств</b></p> <p>Кветиапин может вызывать сонливость, головокружение и другие нежелательные лекарственные реакции со стороны ЦНС. Поэтому на первых этапах лечения, в течение индивидуально определяемого периода времени, следует запретить пациенту управление транспортными средствами или обслуживание работающих механических устройств.</p>	<p><b>Влияние на способность управления транспортными средствами, механизмами</b></p> <p>Кветиапин может вызывать сонливость, головокружение и другие нежелательные лекарственные реакции со стороны ЦНС. Поэтому на первых этапах лечения, в течение индивидуально определяемого периода времени, следует запретить пациенту управление транспортными средствами или обслуживание работающих механических устройств.</p>

В случае, если у вас возникнут дополнительные вопросы по информации, изложенной в данном письме и инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Кетиап (МНН: кветиапин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг, производства Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО, Польша, просим направлять их в АО «АКРИХИН» по следующему адресу: 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, тел. (495) 702-95-03, e-mail: [safety@akrikhin.ru](mailto:safety@akrikhin.ru).

С уважением,

Менеджер по фармаконадзору

Тел. +7 910 472 97 81



Богданова Елена