

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Кветирон® XR Асіно

(Quetiron XR Acino)

Склад:

діюча речовина: кветіапін;

1 таблетка містить 57,56 мг або 172,68 мг, або 345,36 мг кветіапіну фумарату, що еквівалентно 50 мг або 150 мг, або 300 мг кветіапіну;

допоміжні речовини: метакрилатний сополімер (тип А), лактоза безводна (SD 250), мальтоза кристалічна (Advantose 100), тальк, магнію стеарат рослинний;

склад оболонки: метакрилатний сополімер (тип А), триетилцитрат (Citrofol).

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості:

50 мг: білі або майже білі круглі двоопуклі таблетки з гравіруванням «50» з одного боку;

150 мг: білі або майже білі продовгуваті двоопуклі таблетки з гравіруванням «150» з одного боку;

300 мг: білі або майже білі продовгуваті двоопуклі таблетки з гравіруванням «300» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на нервову систему. Психолептики. Антипсихотичні засоби. Діазепіни, оксазепіни, тіазепіни та оксепіни. Кветіапін.

Код АТХ N05A H04.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Кветіапін є атипичним антипсихотичним лікарським засобом. Кветіапін та його активний плазматичний метаболіт норкветіапін взаємодіють з багатьма нейротрансмітерними рецепторами. Кветіапін та норкветіапін проявляють спорідненість до серотонінових (5HT₂) та дофамінових D₁- та D₂-рецепторів головного мозку. Саме ця комбінація рецепторного антагонізму з більшою селективністю до 5HT₂, ніж до рецепторів D₂, вважається такою, що сприяє клінічним антипсихотичним ефектам та низькій схильності до виникнення екстрапірамідних розладів (ЕПР) кветіапіну порівняно з такими у разі застосування типових антипсихотичних лікарських засобів.

Кветіапін і норкветіапін не мають високої спорідненості до бензодіазепінових рецепторів, натомість вони мають високу спорідненість до гістамінергічних рецепторів та α_1 -адренорецепторів і помірну спорідненість до α_2 -адренорецепторів.

Кветіапін також має низьку спорідненість або не має спорідненості до холінергічних мускаринових рецепторів, тоді як норкветіапін має помірну або високу спорідненість до декількох підтипів мускаринових рецепторів, що може пояснювати антихолінергічні (мускаринові) ефекти.

Інгібування норкветіапіном (NET), а також його часткова агоністична дія на 5HT_{1A}-рецептори може сприяти терапевтичній ефективності лікарського засобу Кветирон® XR Асіно як антидепресанту.

Фармакодинамічні ефекти

Кветіапін активний у тестах на антипсихотичну активність, таку як умовно-рефлекторне уникнення.

Кветіапін блокує дію агоністів дофаміну, що підтверджується результатами оцінки поведінкових реакцій або електрофізіологічних досліджень, а також збільшує концентрацію метаболітів дофаміну, що є нейрохімічним доказом блокади рецепторів D₂.

У процесі доклінічних досліджень з вивчення ЕПР було виявлено, що кветіапін мав атипичний профіль активності та відрізнявся від типових антипсихотичних лікарських засобів.

Кветіапін після тривалого застосування не призводив до надмірної чутливості дофамінових D₂-рецепторів.

Кветіапін у дозах, ефективних для блокади дофамінових D₂-рецепторів, спричиняв лише слабку каталепсію.

Кветіапін демонструє селективність щодо лімбічної системи шляхом спричинення деполаризаційної блокади мезолімбічних, але не нігріостріарних дофамінвмісних нейронів після тривалого застосування. Кветіапін виявляє мінімальну дистонічну відповідальність у мавп, чутливих до галоперидолу, або мавп, наївних до лікарських засобів, після одноразового та тривалого застосування (див. розділ «Побічні реакції»).

Клінічна ефективність

Шизофренія

Ефективність кветіапіну пролонгованої дії у лікуванні шизофренії була продемонстрована в одному 6-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів, які

відповідали критеріям DSM-IV щодо шизофренії, та в одному активно-контрольованому дослідженні щодо переходу з кветіапіну з негайним вивільненням на кветіапін пролонгованої дії у клінічно стабільних амбулаторних пацієнтів із шизофренією.

Основною змінною результату в плацебо-контрольованому дослідженні була зміна від вихідного рівня до остаточної оцінки в загальній оцінці за шкалою PANSS. Результати прийому кветіапіну пролонгованої дії 400 мг/добу, 600 мг/добу та 800 мг/добу були пов'язані зі статистично значущим покращенням психотичних симптомів порівняно з плацебо. Ефект від доз 600 мг та 800 мг був більшим, ніж від дози 400 мг.

У 6-тижневому активно-контрольованому дослідженні щодо переходу основною змінною результату була частка пацієнтів, які продемонстрували недостатню ефективність, тобто які припинили досліджуване лікування через недостатню ефективність або чий загальний бал за шкалою PANSS збільшувався на 20 % або більше від рандомізації до будь-якого візиту. У пацієнтів, стабілізованих при застосуванні кветіапіну з негайним вивільненням від 400 мг до 800 мг, ефективність зберігалася при переведенні пацієнтів на еквівалентну добову дозу кветіапіну пролонгованої дії, яку вводили один раз на добу.

У довготривалому дослідженні за участю стабільних пацієнтів із шизофренією, які отримували кветіапін пролонгованої дії протягом 16 тижнів, кветіапін пролонгованої дії був більш ефективним, ніж плацебо, у запобіганні рецидиву. Передбачувані ризики рецидиву після 6 місяців лікування становили 14,3 % у групі лікування кветіапіном пролонгованої дії порівняно з 68,2 % у групі плацебо. Середня доза становила 669 мг. Не було виявлено додаткових даних щодо безпеки, пов'язаних із лікуванням кветіапіном пролонгованої дії протягом періоду до 9 місяців (медіана – 7 місяців). Зокрема, повідомлення про побічні реакції, пов'язані з ЕПР та збільшенням маси тіла, не збільшувалися при тривалому лікуванні кветіапіном пролонгованої дії.

Біполярний розлад

При лікуванні помірних та тяжких маніакальних епізодів кветіапін продемонстрував вищу ефективність порівняно з плацебо у зменшенні маніакальних симптомів через 3 та 12 тижнів у двох дослідженнях монотерапії. Ефективність кветіапіну пролонгованої дії була додатково продемонстрована зі значимістю порівняно з плацебо у додатковому 3-тижневому дослідженні. Кветіапін пролонгованої дії вводили в діапазоні від 400 до 800 мг/добу, а середня доза становила приблизно 600 мг/добу. Дані щодо застосування кветіапіну в комбінації з дивалпроексом або літієм при гострих маніакальних епізодах середнього та тяжкого ступеня на 3-му та 6-му тижні обмежені, однак комбінована терапія добре переносилася. Дані показали адитивний ефект на 3-му тижні. Друге дослідження не продемонструвало адитивного ефекту на 6-му тижні.

У клінічному дослідженні у пацієнтів з депресивними епізодами при біполярному розладі I або II типу прийом кветіапіну пролонгованої дії у дозі 300 мг/добу продемонстрував вищу ефективність порівняно з плацебо у зниженні загального балу MADRS.

У чотирьох додаткових клінічних дослідженнях застосування кветіапіну у пацієнтів з помірними та тяжкими депресивними епізодами при біполярному розладі I або II типу тривалістю 8 тижнів було продемонстроване значне покращення у пацієнтів, які приймали кветіапін з негайним вивільненням у дозах 300 мг та 600 мг порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, за відповідними показниками результатів: середнім покращенням за MADRS та відповіддю, визначеною як принаймні покращення загальної оцінки MADRS на 50 % від вихідного рівня. Не спостерігалось різниці за величиною ефекту між пацієнтами, які

отримували 300 мг кветіапіну з негайним вивільненням, і тими, хто отримував дозу 600 мг.

У фазі продовження у двох з цих досліджень було продемонстровано, що довготривале лікування пацієнтів, які відповіли на прийом кветіапіну з негайним вивільненням 300 або 600 мг, було ефективним порівняно з лікуванням плацебо щодо симптомів депресії, але не щодо маніакальних симптомів.

У двох дослідженнях профілактики рецидивів, які оцінювали кветіапін у комбінації зі стабілізаторами настрою, у пацієнтів з маніакальними, депресивними або змішаними епізодами настрою комбінація з кветіапіном перевершувала монотерапію стабілізаторами настрою у збільшенні часу до рецидиву будь-якого явища настрою (маніакального, змішаного або депресивного). Кветіапін призначали двічі на добу загальною дозою від 400 до 800 мг/добу як комбіновану терапію до літію або вальпроату.

У 6-тижневому рандомізованому дослідженні літію та кветіапіну пролонгованої дії порівняно з плацебо та кветіапіну пролонгованої дії у дорослих пацієнтів з гострою манією різниця в середньому покращенні за YMRS між групою додаткового лікування препаратами літію та групою додаткового плацебо становила 2,8 бала, а різниця у % респондентів (визначається як покращення на 50 % порівняно з вихідним рівнем у YMRS) становила 11 % (79 % у групі додаткового лікування препаратами літію порівняно з 68 % у групі додаткового плацебо).

В одному довготривалому дослідженні (до 2 років лікування), в якому оцінювалася профілактика рецидивів у пацієнтів з маніакальними, депресивними або змішаними епізодами настрою, кветіапін перевершував плацебо у збільшенні часу до рецидиву будь-якого випадку настрою (маніакального, змішаного або депресивного) у пацієнтів з біполярним розладом I типу. Кількість пацієнтів із порушеннями настрою становила 91 (22,5 %) у групі кветіапіну, 208 (51,5 %) у групі плацебо та 95 (26,1 %) у групі лікування препаратами літію відповідно. У пацієнтів, які відповіли на кветіапін, при порівнянні продовження лікування кветіапіном з переходом на препарати літію результати показали, що перехід на лікування літієм, мабуть, не пов'язаний зі збільшенням часу до рецидиву випадку настрою.

Тяжкі депресивні епізоди у пацієнтів з тяжким депресивним розладом (ТДР)

У двох короткострокових (6-тижневих) дослідженнях брали участь пацієнти, які продемонстрували неадекватну відповідь принаймні на один антидепресант. Кветіапін пролонгованої дії 150 мг/добу та 300 мг/добу, що призначався як додаткове лікування до поточної терапії антидепресантами (амітриптилін, бупропіон, циталопрам, дулоксетин, есциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралін або венлафаксин), продемонстрував перевагу над монотерапією антидепресантами у зменшенні симптомів депресії, що вимірювалося покращенням загального балу MADRS (середня зміна LS порівняно з плацебо становила 2-3,3 бала).

Довгострокова ефективність та безпека застосування як додаткової терапії у пацієнтів з ТДР не оцінювалися, однак оцінювалися довгострокова ефективність та безпека застосування як монотерапії у дорослих пацієнтів (див. нижче).

Наступні дослідження були проведені із застосуванням кветіапіну пролонгованої дії як монотерапії, однак кветіапін пролонгованої дії показаний для застосування лише як додаткова терапія.

У трьох із чотирьох короткострокових (до 8 тижнів) досліджень монотерапії у пацієнтів з ТДР кветіапін пролонгованої дії 50 мг/добу, 150 мг/добу і 300 мг/добу продемонстрував вищу

ефективність порівняно з плацебо у зменшенні симптомів депресії, що вимірювалося покращенням загального балу за шкалою оцінки депресії Монтгомері – Осберга (MADRS) (середня зміна LS порівняно з плацебо становила 2-4 бали).

У дослідженні профілактики рецидивів за допомогою монотерапії у пацієнтів з депресивними епізодами, стабілізованих на відкритому лікуванні кветіапіном пролонгованої дії протягом принаймні 12 тижнів, були рандомізовані або на застосування кветіапіну пролонгованої дії один раз на добу, або на плацебо протягом 52 тижнів. Середня доза кветіапіну пролонгованої дії під час рандомізованої фази становила 177 мг/добу. Частота рецидивів становила 14,2 % у пацієнтів, які застосовували кветіапін пролонгованої дії, та 34,4 % у пацієнтів, які отримували плацебо.

У короткостроковому (9 тижнів) дослідженні пацієнтів літнього віку без деменції (віком від 66 до 89 років) з великим депресивним розладом кветіапін пролонгованої дії, який індивідуально дозували в діапазоні від 50 до 300 мг/добу, продемонстрував вищу ефективність порівняно з плацебо у зменшенні симптомів депресії, що вимірювалося покращенням загального балу MADRS (середня зміна LS порівняно з плацебо -7,54). У цьому дослідженні пацієнти, рандомізовані для прийому кветіапіну пролонгованої дії, отримували дозу 50 мг/добу у 1-3-й дні, дозу можна було збільшити до 100 мг/добу на 4-й день, до 150 мг/добу на 8-й день і до 300 мг/добу залежно від клінічної відповіді та переносимості. Середня доза кветіапіну пролонгованої дії становила 160 мг/добу. За винятком частоти виникнення екстрапірамідних симптомів (див. розділ «Побічні реакції» та «Клінічна безпека» нижче), переносимість кветіапіну пролонгованої дії один раз на добу у пацієнтів літнього віку була порівнянна з тією, що спостерігалася у дорослих пацієнтів (віком 18-65 років). Частка рандомізованих пацієнтів віком від 75 років становила 19 %.

Клінічна безпека

У короткострокових плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях при шизофренії та біполярній манії агрегована частота екстрапірамідних симптомів була подібною до плацебо (шизофренія: 7,8 % для кветіапіну та 8,0 % для плацебо; біполярна манія: 11,2 % для кветіапіну та 11,4 % для плацебо). Вища частота екстрапірамідних симптомів спостерігалася у пацієнтів, які застосовували кветіапін, порівняно з тими, хто отримував плацебо у короткострокових плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях при ТДР та біполярній депресії. У короткострокових плацебо-контрольованих дослідженнях біполярної депресії агрегована частота екстрапірамідних симптомів становила 8,9 % для кветіапіну порівняно з 3,8 % для плацебо. У короткострокових плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях монотерапії при великому депресивному розладі сукупна частота екстрапірамідних симптомів становила 5,4 % для кветіапіну пролонгованої дії та 3,2 % для плацебо. У короткостроковому плацебо-контрольованому дослідженні монотерапії за участю пацієнтів літнього віку з великим депресивним розладом агрегована частота виникнення екстрапірамідних симптомів становила 9,0 % для кветіапіну пролонгованої дії та 2,3 % для плацебо. Як при біполярній депресії, так і при ТДР частота індивідуальних побічних реакцій (наприклад, акатизія, екстрапірамідний розлад, тремор, дискінезія, дистонія, неспокій, мимовільні скорочення м'язів, психомоторна гіперактивність та м'язова ригідність) не перевищувала 4 % у жодній групі лікування.

У короткострокових (від 3 до 8 тижнів) плацебо-контрольованих дослідженнях з фіксованою дозою (від 50 до 800 мг/добу) середнє збільшення маси тіла у пацієнтів, які застосовували кветіапін, коливалось від 0,8 кг для добової дози 50 мг до 1,4 кг для добової дози 600 мг (із нижчим збільшенням для добової дози 800 мг) порівняно з 0,2 кг у пацієнтів, які отримували плацебо. Відсоток пацієнтів, які застосовували кветіапін, які набрали ≥ 7 % маси тіла, коливався від 5,3 % для добової дози 50 мг до 15,5 % для добової дози 400 мг (з нижчим

збільшенням для добових доз 600 мг та 800 мг) порівняно з 3,7 % для пацієнтів, які отримували плацебо.

6-тижневе рандомізоване дослідження застосування препаратів літію та кветіапіну пролонгованої дії порівняно з плацебо та кветіапіном пролонгованої дії у дорослих пацієнтів з гострою манією показало, що комбінація кветіапіну пролонгованої дії з препаратами літію призводить до більшої кількості побічних реакцій (63 % проти 48 % у кветіапіну пролонгованої дії у комбінації з плацебо). Результати з безпеки показали вищу частоту екстрапірамідних симптомів, про які повідомлялося у 16,8 % пацієнтів у групі додаткового лікування препаратами літію та у 6,6 % у групі додаткового плацебо, більшість із яких складалася з тремору, про що повідомлялося у 15,6 % пацієнтів у групі додаткового лікування препаратами літію та у 4,9 % у групі додаткового лікування плацебо. Частота виникнення сонливості була вищою у групі додаткового застосування кветіапіну пролонгованої дії з препаратами літію (12,7 %) порівняно з групою застосування кветіапіну пролонгованої дії з додаванням плацебо (5,5 %). Крім того, у більш високого відсотка пацієнтів у групі додаткового лікування препаратами літію (8,0 %) спостерігалось збільшення маси тіла (≥ 7 %) в кінці лікування порівняно з пацієнтами у групі додаткового лікування плацебо (4,7 %).

Довготривалі дослідження профілактики рецидивів мали відкритий період (від 4 до 36 тижнів), протягом якого пацієнтів лікували кветіапіном, після чого настав рандомізований період відміни, протягом якого пацієнти були рандомізовані для прийому кветіапіну або плацебо. У пацієнтів, які були рандомізовані для прийому кветіапіну, середнє збільшення маси тіла протягом відкритого періоду становило 2,56 кг, а до 48-го тижня рандомізованого періоду середнє збільшення маси тіла становило 3,22 кг порівняно з відкритим вихідним рівнем. У пацієнтів, які були рандомізовані для отримання плацебо, середнє збільшення маси тіла протягом відкритого періоду становило 2,39 кг, а до 48-го тижня рандомізованого періоду середнє збільшення маси тіла становило 0,89 кг порівняно з відкритим вихідним рівнем.

У плацебо-контрольованих дослідженнях за участю пацієнтів літнього віку з психозом, пов'язаним з деменцією, частота цереброваскулярних побічних реакцій на 100 пацієнто-років не була вищою у пацієнтів, які застосовували кветіапін, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо.

У всіх короткострокових плацебо-контрольованих дослідженнях монотерапії у пацієнтів з базовим рівнем нейтрофілів $\geq 1,5 \times 10^9$ /л частота хоча б одного випадку зсуву до кількості нейтрофілів $< 1,5 \times 10^9$ /л становила 1,9 % у пацієнтів, які застосовували кветіапін, порівняно з 1,5 % у пацієнтів, які отримували плацебо. Частота зрушень до $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9$ /л була така сама (0,2 %) у пацієнтів, які застосовували кветіапін, як і у пацієнтів, які отримували плацебо. У всіх клінічних дослідженнях (плацебо-контрольовані, відкриті, активні порівняльні) у пацієнтів з вихідним рівнем нейтрофілів $\geq 1,5 \times 10^9$ /л частота принаймні одного випадку зниження кількості нейтрофілів до $< 1,5 \times 10^9$ /л становила 2,9 %, а до $< 0,5 \times 10^9$ /л становила 0,21 % у пацієнтів, які отримували кветіапін.

Лікування кветіапіном було пов'язане з дозозалежним зниженням рівня гормонів щитовидної залози. Частота порушень рівня тиреотропного гормону (ТТГ) становила 3,2 % для кветіапіну проти 2,7 % для плацебо. Випадки взаємних, потенційно клінічно значущих коливань як Т3 або Т4, так і ТТГ у цих дослідженнях були рідкісними, а зміни рівня гормонів щитовидної залози, що спостерігалися, не були пов'язані з клінічно симптоматичним гіпотиреозом. Зниження загального і вільного Т4 було максимальним протягом перших шести тижнів лікування кветіапіном без подальшого зниження протягом тривалого лікування. Приблизно у 2/3 всіх випадків припинення лікування кветіапіном було пов'язане зі зміною впливу на рівень загального та вільного Т4, незалежно від тривалості лікування.

Катаракта/помутніння кришталика

У клінічному дослідженні з оцінки катарактогенного потенціалу кветіапіну (200–800 мг/добу) порівняно з рисперидоном (2–8 мг/добу) у пацієнтів із шизофренією або шизоафективним розладом відсоток пацієнтів із підвищеним ступенем помутніння кришталика не був вищим у застосуванні кветіапіну (4 %) порівняно з рисперидоном (10 %) у пацієнтів з принаймні 21 місяцем експозиції.

Педіатрична популяція

Клінічна ефективність

Ефективність та безпеку кветіапіну вивчали у 3-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні для лікування манії ($n = 284$, пацієнти зі США віком 10–17 років). Приблизно 45 % пацієнтів мали додатковий діагноз СДУГ. Крім того, було проведено 6-тижневе плацебо-контрольоване дослідження для лікування шизофренії ($n = 222$ пацієнтів віком 13–17 років). В обох дослідженнях пацієнти з відомою відсутністю відповіді на кветіапін були виключені. Лікування кветіапіном розпочинали у дозі 50 мг/добу, а на 2-й день її збільшували до 100 мг/добу. Згодом дозу титрували до цільової дози (манія: 400–600 мг/добу; шизофренія: 400–800 мг/добу) з кроком 100 мг/добу, яку вводили двічі або тричі на добу.

У дослідженні манії різниця в середній зміні LS від вихідного рівня в загальному балі за шкалою YMRS (активна мінус плацебо) становила -5,21 для кветіапіну 400 мг/добу та -6,56 для кветіапіну 600 мг/добу. Частота відповідей (покращення YMRS ≥ 50 %) становила 64 % для кветіапіну 400 мг/добу, 58 % для 600 мг/добу та 37 % у групі плацебо.

У дослідженні шизофренії різниця в середній зміні LS від вихідного рівня в загальному балі за шкалою PANSS (активна мінус плацебо) становила -8,16 для кветіапіну 400 мг/добу та -9,29 для кветіапіну 800 мг/добу. Ні низькі дози (400 мг/добу), ані високі дози (800 мг/добу) кветіапіну не перевершували групу плацебо щодо відсотка пацієнтів, які досягли відповіді, що визначається як зниження ≥ 30 % від вихідного рівня в загальній оцінці за шкалою PANSS. Як при манії, так і при шизофренії більш високі дози призводили до чисельно нижчої частоти відповіді.

У третьому короткостроковому плацебо-контрольованому дослідженні монотерапії кветіапіном пролонгованої дії у дітей та пацієнтів підліткового віку (10–17 років) з біполярною депресією ефективність не була продемонстрована.

Відсутні дані щодо збереження ефекту або профілактики рецидивів у цій віковій групі.

Клінічна безпека

У короткострокових педіатричних дослідженнях з кветіапіном, описаних вище, частота ЕПР в активній групі порівняно з плацебо становила 12,9 % проти 5,3 % у дослідженні шизофренії, 3,6 % проти 1,1 % у дослідженні біполярної манії та 1,1 % проти 0 % у дослідженні біполярної депресії. Темп збільшення маси тіла ≥ 7 % від вихідного рівня маси тіла в активній групі порівняно з плацебо становив 17 % проти 2,5 % у дослідженнях шизофренії та біполярної манії та 13,7 % проти 6,8 % у дослідженні біполярної депресії. Частота випадків, пов'язаних із суїцидом, в активній групі порівняно з плацебо становила 1,4 % проти 1,3 % у дослідженні шизофренії, 1,0 % проти 0 % у дослідженні біполярної манії та 1,1 % проти 0 % у дослідженні біполярної депресії. Під час розширеної фази спостереження після лікування у дослідженні біполярної депресії у двох пацієнтів було виявлено два додаткові випадки, пов'язані з самогубством. Один з цих пацієнтів приймав кветіапін на момент випадку.

Довгострокова безпека

26-тижневе відкрите дослідження ($n = 380$ пацієнтів) з індивідуальним дозуванням кветіапіну в дозі 400–800 мг/добу дозволило отримати додаткові дані з безпеки. Повідомлялося про підвищення артеріального тиску у дітей та підлітків, а також про підвищення апетиту, екстрапірамідні симптоми та підвищення рівня пролактину в сироватці крові з більшою частотою у дітей та підлітків, ніж у дорослих пацієнтів (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Щодо збільшення маси тіла, то при поправці на нормальний ріст у довгостроковій перспективі збільшення принаймні на 0,5 стандартного відхилення від вихідного рівня індексу маси тіла (ІМТ) використовувалося як міра клінічно значущої зміни; 18,3 % пацієнтів, які лікувалися кветіапіном протягом щонайменше 26 тижнів, відповідали цьому критерію.

Фармакокінетика

Абсорбція

Кветіапін добре абсорбується після перорального застосування. Найвища концентрація (T_{max}) кветіапіну та норкветіапіну у плазмі крові досягається приблизно через 6 годин після прийому кветіапіну. Пікові молярні концентрації у рівноважному стані активного метаболіту норкветіапіну становлять 35 % від таких для кветіапіну.

Фармакокінетика кветіапіну та норкветіапіну є лінійною та пропорційна дозам до 800 мг включно при застосуванні один раз на добу. При порівнянні однакових загальних добових доз кветіапіну, який приймали один раз на добу, з кветіапіном негайного вивільнення (кветіапіну фумарат негайного вивільнення), який приймали двічі на добу, площа під кривою «концентрація-час» (AUC) однакова, але максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) була на 13 % нижчою у стані рівноваги. При порівнянні кветіапіну пролонгованої дії та негайного вивільнення AUC метаболіту норкветіапіну була нижчою на 18 % для кветіапіну пролонгованої дії.

У процесі дослідження, де вивчали вплив їжі на біодоступність кветіапіну, було встановлено, що продукти з високим вмістом жирів спричиняють статистично значуще підвищення C_{max} та AUC кветіапіну приблизно на 50 % та 20 % відповідно. Не можна виключити, що ефект лікарського засобу, що містить кветіапін, може бути вищим під впливом їжі з високим вмістом жирів. Легка їжа не має значного впливу на C_{max} та AUC кветіапіну. Кветіапін рекомендовано приймати один раз на добу натще.

Розподіл

Приблизно 83 % кветіапіну зв'язується з білками плазми крові.

Метаболізм

Кветіапін активно метаболізується у печінці, використання радіоактивно міченого кветіапіну виявило, що менше 5 % кветіапіну не метаболізується і виводиться у незміненому вигляді з сечею або фекаліями.

У процесі досліджень в умовах *in vitro* було встановлено, що CYP3A4 є основним ферментом сімейства цитохрому P450, відповідальним за метаболізм кветіапіну. Утворення та виведення норкветіапіну відбувається переважно з участю ізоферменту CYP3A4. Приблизно 73 % радіоактивно міченої речовини виводиться із сечею та 21 % з калом.

Кветіапін і деякі його метаболіти (включаючи норкветіапін) в умовах *in vitro* чинять слабку інгібуючу дію на ізоферменти 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 і 3A4 системи цитохрому P450.

Гальмування ізоферментів CYP в умовах *in vitro* відбувалося тільки при концентрації, яка у 5–50 разів перевищувала концентрацію, що досягається при застосуванні доз для людини у діапазоні від 300 до 800 мг на добу.

На підставі цих результатів в умовах *in vitro* малоймовірно, що супутнє введення кветіапіну з іншими активними речовинами призведе до клінічно значущого гальмування метаболізму інших активних речовин, зумовленого цитохромом P450. Дослідження на тваринах показали, що кветіапін може індукувати ферменти цитохрому P450. Однак у специфічному дослідженні взаємодії лікарських засобів у пацієнтів із психозом не було виявлено підвищення активності цитохрому P450 після застосування кветіапіну.

Виведення

Період напіввиведення кветіапіну та норкветіапіну становить приблизно 7 та 12 годин відповідно. Приблизно 73 % радіоактивної мітки виводиться із сечею та 21 % – з калом. Із сечею виводиться менше 5 % загальної радіоактивності середньої молярної фракції дози вільного кветіапіну та активного метаболіту норкветіапіну у людини.

Особливі популяції

Стать

Фармакокінетика кветіапіну у жінок та чоловіків не відрізняється.

Особи літнього віку

Середній кліренс кветіапіну в осіб літнього віку приблизно на 30–50 % нижчий, ніж у дорослих людей віком 18–65 років.

Порушення функції нирок

Середній плазмовий кліренс кветіапіну був зниженим приблизно на 25 % у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв/1,73м²), проте індивідуальні величини кліренсу знаходяться у межах, характерних для здорових осіб.

Порушення функції печінки

Середній плазмовий кліренс кветіапіну знижується приблизно на 25 % у пацієнтів з відомим порушенням функції печінки (стабільний алкогольний цироз). Оскільки кветіапін значною мірою метаболізується у печінці, у пацієнтів із порушеннями функції печінки очікується підвищення його рівня у плазмі крові. Для таких пацієнтів може знадобитися коригування дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Існують фармакокінетичні дані, отримані у дітей, які приймали 400 мг кветіапіну двічі на добу. При отриманні терапевтичної дози рівень початкової сполуки кветіапіну у дітей та підлітків (10–17 років) був загалом подібним до дорослих, хоча $C_{\max}$ у дітей була на більш високому рівні, ніж у дорослих. AUC і $C_{\max}$ для норкветіапіну були вищими, приблизно 62 % та 49 % у дітей

(10–12 років) та 28 % та 14 % у підлітків (13–17 років) відповідно порівняно з дорослими.

Немає інформації про застосування лікарського засобу Кветирон® XR Асіно дітям та підліткам.

Клінічні характеристики

Показання

Лікарський засіб Кветирон® XR Асіно показаний для лікування:

- Шизофренії, включаючи профілактику виникнення рецидиву у пацієнтів зі стабільним перебігом шизофренії, які отримували підтримуючу терапію лікарським засобом Кветирон® XR Асіно.
- Біполярного розладу, зокрема:
 - для лікування помірних і тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі;
 - для лікування тяжких депресивних епізодів при біполярному розладі;
 - для профілактики рецидиву захворювання у пацієнтів з біполярним розладом, у пацієнтів з маніакальними або депресивними епізодами, при яких застосування лікарського засобу Кветирон® XR Асіно є ефективним.
- Як додаткова терапія при тяжких депресивних епізодах у пацієнтів з тяжким депресивним розладом (ТДР), у яких зафіксовано субоптимальну відповідь на монотерапію антидепресантами. До початку терапії лікарю необхідно ретельно вивчити профіль безпеки лікарського засобу Кветирон® XR Асіно.

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента лікарського засобу Кветирон® XR Асіно.

Протипоказане одночасне застосування інгібіторів цитохрому Р450 3А4, таких як інгібітори ВІЛ-протеази, азольні протигрибкові лікарські засоби, еритроміцин, кларитроміцин і нефазодон (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Зважаючи на те, що кветіапін насамперед діє на центральну нервову систему, лікарський засіб слід з обережністю застосовувати в комбінації з іншими лікарськими засобами центральної дії та з алкоголем.

Кветіапін слід з обережністю застосовувати у комбінації з серотонінергічними лікарськими засобами, такими як інгібітори моноаміноксидази (інгібітори МАО), селективні інгібітори

зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СИЗСН) або трициклічні антидепресанти, оскільки підвищується ризик серотонінового синдрому, потенційно небезпечного для життя стану (див. розділ «Особливості застосування»).

Необхідно проявляти обережність при лікуванні пацієнтів, які застосовують інші лікарські засоби з антихолінергічними (мускариновими) ефектами (див. розділ «Особливості застосування»).

Цитохром Р450 (СYP) 3A4 є ферментом, що головним чином відповідає за цитохром Р450-опосередкований метаболізм кветіапіну. При дослідженні взаємодії у здорових добровольців одночасне застосування кветіапіну (доза 25 мг) з кетоконазолом, інгібітором СYP3A4, спричиняло підвищення AUC кветіапіну в 5-8 разів. Таким чином, супутнє застосування кветіапіну з інгібіторами СYP3A4 протипоказане. Також не рекомендується вживати грейпфрутовий сік при лікуванні кветіапінном.

Під час дослідження багаторазового застосування дози з метою оцінки фармакокінетики кветіапіну, який призначали до та під час лікування карбамазепіном (відомим індуктором печінкового ферменту), зафіксовано, що одночасне застосування карбамазепіну призводить до суттєвого підвищення кліренсу кветіапіну. Зі свого боку, це знижує системну експозицію кветіапіну (що вимірювалося за AUC) до рівня, який становив у середньому 13 % експозиції під час застосування тільки кветіапіну, хоча у деяких пацієнтів спостерігався більш виражений ефект. Внаслідок цієї взаємодії можуть утворюватися нижчі концентрації кветіапіну у плазмі крові, що може вплинути на ефективність терапії кветіапінном.

Одночасне застосування кветіапіну та фенітоїну (ще одного індуктора печінкового ферменту) спричинювало значне підвищення кліренсу кветіапіну приблизно на 450 %. Розпочинати терапію кветіапінном пацієнтам, які одержують індуктор печінкового ферменту, можна лише тоді, коли на думку лікаря користь від застосування кветіапіну переважає ризик, пов'язаний з відміною індуктора печінкового ферменту. Важливо, що будь-яка заміна індуктора має відбуватися поступово. Якщо необхідно, його слід замінити неіндуктором, наприклад натрію вальпроатом (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика кветіапіну суттєво не змінюється при одночасному застосуванні з такими антидепресантами, як іміпрамін (відомий інгібітор СYP2D6) або флуоксетин (відомий інгібітор СYP3A4 та СYP2D6).

Супутнє застосування таких антипсихотиків, як рисперидон або галоперидол, не спричиняло суттєвих змін у фармакокінетиці кветіапіну. Одночасне застосування кветіапіну та тіоридазину спричиняло підвищення кліренсу кветіапіну приблизно на 70 %.

При одночасному застосуванні циметидину та кветіапіну фармакокінетика кветіапіну не змінювалася.

Фармакокінетика літію не змінювалася при його одночасному застосуванні з кветіапінном.

Відомо, що у 6-тижневому рандомізованому дослідженні при порівнянні застосування комбінації літій і кветіапін та комбінації плацебо й кветіапін у дорослих пацієнтів, які страждали на гостру манію, у групі з додаванням літію порівняно з групою з додаванням плацебо спостерігали підвищення частоти випадків виникнення екстрапірамідних явищ (особливо тремору), сонливості та збільшення маси тіла (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Не спостерігалось клінічно значущих змін фармакокінетики натрію вальпроату та кветіапіну при одночасному їх застосуванні. Ретроспективне дослідження за участі дітей і підлітків, які одержували вальпроат, кветіапін або обидва лікарські засоби, виявило вищу частоту виникнення лейкопенії та нейтропенії в групі з комбінованим лікуванням, ніж у групах монотерапії.

Офіційні дослідження взаємодії з найрозповсюдженішими серцево-судинними лікарськими засобами не проводили.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні кветіапіну з лікарськими засобами, що порушують електролітний баланс або подовжують інтервал QT.

У пацієнтів, які застосовували кветіапін, відзначалися випадки помилкових позитивних результатів ферментного імуноаналізу на наявність метадону та трициклічних антидепресантів.

Рекомендується перевіряти сумнівні результати скринінгового імуноаналізу за допомогою відповідного хроматографічного методу.

Особливості застосування

Оскільки кветіапін показаний для лікування шизофренії, біполярного розладу та супутнього лікування депресивних епізодів у пацієнтів з ТДР, слід ретельно розглянути профіль безпеки лікарського засобу Кветирон® XR Асіно з огляду на встановлений конкретному пацієнту діагноз та дозу, яку він приймає.

Довготривалу ефективність та безпеку супутньої терапії для пацієнтів з ТДР не оцінювали, проте вивчали довготривалу ефективність і безпеку монотерапії кветіапіном для дорослих пацієнтів (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Діти

Кветіапін не рекомендується застосовувати дітям віком до 18 років через відсутність даних, що свідчили б на користь його застосування у цій віковій групі. Клінічні дослідження кветіапіну показали, що, окрім відомого профілю безпеки, визначеного для дорослих (див. розділ «Побічні реакції»), частота деяких побічних реакцій є вищою у дітей та підлітків, ніж у дорослих (підвищений апетит, зростання рівня пролактину в сироватці крові, блювання, риніт та втрата свідомості), або може мати різні наслідки для дітей та підлітків (екстрапірамідні симптоми (ЕПС) та дратівливість), а також виявлено одне явище, що раніше не спостерігалось у процесі досліджень за участі дорослих пацієнтів (підвищення артеріального тиску). Крім цього, у дітей і підлітків спостерігалися зміни показників функції щитовидної залози.

Слід також зазначити, що відстрочений вплив лікування кветіапіном на ріст та статеве дозрівання не вивчали протягом періоду понад 26 тижнів. Довготривалий вплив на когнітивний та поведінковий розвиток невідомий.

Під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень кветіапіну за участі пацієнтів дитячого та підліткового віку лікування кветіапіном супроводжувалося підвищеною, порівняно з плацебо, частотою ЕПС у пацієнтів, яких лікували з приводу шизофренії та біполярної манії (див. розділ «Побічні реакції»).

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення стану

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком суїцидальних думок, самоушкоджень і суїциду

(суїцидальних випадків і проявів). Цей ризик зберігається до настання значущої/достовірної ремісії. Оскільки покращення може не спостерігатися протягом перших кількох або більше тижнів лікування, за пацієнтами слід ретельно спостерігати до настання такого покращення. Відповідно до загального клінічного досвіду, ризик суїциду може зростати на ранніх стадіях одужання.

Крім того, лікарям необхідно враховувати потенційний ризик суїцидальних випадків і проявів після раптового припинення лікування кветіапіном через наявність відомих факторів ризику при захворюванні, яке лікується.

Інші психічні захворювання, з приводу яких призначається кветіапін, можуть також бути пов'язані з підвищеним ризиком суїцидальних випадків і проявів. Разом з цим, такі стани можливі одночасно з тяжкими депресивними епізодами. Таким чином, при лікуванні пацієнтів з іншими психічними розладами слід проводити такі самі запобіжні заходи, як і при лікуванні пацієнтів з тяжкими депресивними епізодами.

Відомо, що пацієнти із суїцидальними випадками та проявами в анамнезі або пацієнти, які демонструють значний рівень суїцидального мислення до початку терапії, мають вищий ризик виникнення суїцидальних думок або спроби суїциду та повинні знаходитися під ретельним наглядом протягом лікування. Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантів у дорослих пацієнтів з психічними розладами показав підвищений ризик виникнення суїцидальної поведінки при застосуванні антидепресантів, порівняно з плацебо, у пацієнтів віком до 25 років.

Ретельний нагляд за пацієнтами, зокрема з групи високого ризику, повинен доповнювати медикаментозне лікування, особливо на ранніх етапах лікування та в подальшому після змін дози. Пацієнтів (та осіб, які доглядають за пацієнтами) потрібно попередити про необхідність відстеження будь-якого клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незвичних змін у поведінці і негайного звернення за медичною допомогою за наявності цих симптомів.

У короткотривалих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях за участі пацієнтів з тяжкими депресивними епізодами при біполярних розладах спостерігався підвищений ризик суїцидальних випадків і проявів у молодих пацієнтів (віком до 25 років), яких лікували кветіапіном, порівняно з тими, хто отримував плацебо (3,0 % проти 0 % відповідно). У клінічних дослідженнях серед пацієнтів з великим депресивним розладом (ВДР) частота суїцидальних випадків і проявів у молодих пацієнтів (віком до 25 років) становила 2,1 % (3/144) у групі, що приймала кветіапін, та 1,3 % (1/75) у групі плацебо. Популяційний ретроспективний аналіз застосування кветіапіну при лікуванні пацієнтів з ВДР виявив підвищений ризик самоушкоджень і суїциду у пацієнтів віком від 24 до 64 років без випадків самоушкоджень в анамнезі під час застосування кветіапіну з іншими антидепресантами.

Метаболічний ризик

З огляду на виявлений ризик погіршення метаболічного профілю, у т. ч. зі змінами маси тіла, рівня глюкози (див. «Гіперглікемія») та ліпідів у крові, що спостерігалися під час клінічних досліджень, необхідно оцінювати метаболічні показники пацієнта на початку лікування, а зміни цих показників слід регулярно контролювати протягом курсу лікування. Погіршення цих показників потрібно коригувати з огляду на клінічну доцільність.

Екстрапірамідні симптоми

У плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів застосування кветіапіну було пов'язане з підвищенням частоти ЕПС порівняно з плацебо у пацієнтів, які отримували лікування при тяжких депресивних епізодах на тлі біполярного розладу та тяжкого депресивного розладу (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування кветіапіну спричинювало розвиток акатизії, що характеризувалася суб'єктивно неприємним або таким, що спричиняє стрес, неспокоєм та потребою рухатися, що часто супроводжувалася неспроможністю нерухомо сидіти чи стояти. Виникнення цих явищ найбільш ймовірно протягом перших кількох тижнів лікування. Збільшення дози пацієнтам, у яких розвиваються такі симптоми, може бути шкідливим.

Тардивна дискінезія

При появі ознак та симптомів тардивної дискінезії слід розглянути питання про зниження дози або припинення застосування кветіапіну. Симптоми тардивної дискінезії можуть погіршуватися і навіть виникати після припинення терапії (див. розділ «Побічні реакції»).

Сонливість та запаморочення

Лікування кветіапіном асоційоване із сонливістю та іншими подібними симптомами, наприклад седацією (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Побічні реакції»). У процесі клінічних досліджень лікування пацієнтів з біполярною депресією та ВДР такі симптоми виникали зазвичай протягом перших 3 днів лікування і переважно були легкої та помірної інтенсивності. Пацієнтам, у яких виникає тяжка сонливість, може знадобитися більш часте спостереження щонайменше протягом 2 тижнів після появи сонливості або до того часу, поки зникнуть симптоми. Не виключено, що після цього потрібно буде розглянути питання про припинення лікування.

Ортостатична гіпотензія

Лікування кветіапіном асоціювалося з ортостатичною гіпотензією та пов'язаним із цим запамороченням (див. розділ «Побічні реакції»), що, подібно до сонливості, зазвичай виникають у період титрування початкової дози. Це може спричиняти зростання частоти випадкових травм (падіння), особливо у пацієнтів літнього віку. Тому пацієнтам слід радити бути обережними, поки вони не звикнуть до можливих ефектів лікарського засобу.

Кветіапін необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам із встановленими серцево-судинними, цереброваскулярними захворюваннями або іншим станом, що може призвести до артеріальної гіпотензії. Потрібно розглянути питання про зниження дози або більш тривале її титрування у разі виникнення ортостатичної гіпотензії, особливо у пацієнтів із фоновим серцево-судинним захворюванням.

Синдром апное уві сні

Були повідомлення про виникнення синдрому апное уві сні у пацієнтів, які приймали кветіапін. Тому слід з обережністю застосовувати лікарський засіб Кветирон® XR Асіно пацієнтам, які одночасно приймають лікарські засоби, що пригнічують центральну нервову систему, а також пацієнтам, у яких в анамнезі були випадки апное уві сні чи вони належать до груп ризику. Це, зокрема, пацієнти, які мають надмірну масу тіла/ожиріння, або пацієнти чоловічої статі.

Судоми

Під час контрольованих клінічних досліджень не виявили різниці в частоті виникнення судом у пацієнтів, які приймали кветіапін або плацебо. Відсутні дані про частоту виникнення судом у пацієнтів з епілепсією в анамнезі. Як і при лікуванні іншими антипсихотичними лікарськими засобами, рекомендується з обережністю призначати лікарський засіб пацієнтам із судомами в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Злоякісний нейролептичний синдром

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС) був асоційований з лікуванням антипсихотичними лікарськими засобами, включаючи кветіапін (див. розділ «Побічні реакції»). Клінічно ЗНС проявляється гіпертермією, змінами психічного стану, ригідністю м'язів, вегетативною нестабільністю та підвищенням рівня креатинфосфокінази. У цьому випадку слід припинити застосування кветіапіну та провести відповідне медикаментозне лікування.

Серотоніновий синдром

Одночасне застосування Кветирону® XR Асіно та інших серотонінергічних лікарських засобів, таких як інгібітори MAO, CI33C, CI33CH або трициклічні антидепресанти, може призвести до серотонінового синдрому – потенційно небезпечного для життя стану (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо супутнє лікування іншими серотонінергічними лікарськими засобами є клінічно виправданим, рекомендується ретельне спостереження за пацієнтом, особливо на початку лікування та при підвищенні дози.

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану, нестабільність вегетативної нервової системи, нервово-м'язові порушення та/або симптоми з боку травної системи.

При підозрі на серотоніновий синдром слід розглянути питання про зниження дози або припинення терапії залежно від тяжкості симптомів.

Тяжка нейтропенія та агранулоцитоз

Тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) спостерігалася при проведенні клінічних досліджень кветіапіну. Більшість випадків тяжкої нейтропенії виникали протягом двох місяців після початку лікування кветіапіном. Явного зв'язку з дозою не було встановлено. Протягом постмаркетингового періоду деякі випадки були летальними. Існує низка можливих факторів ризику виникнення нейтропенії: попередній низький рівень лейкоцитів та нейтропенія, спричинена лікарськими засобами, в анамнезі. Проте деякі випадки спостерігалися у пацієнтів без попередньо існуючих факторів ризику. Кветіапін слід відмінити у пацієнтів з кількістю нейтрофілів $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$. Потрібно спостерігати за ознаками та симптомами інфекції та кількістю нейтрофілів у пацієнтів (до перевищення рівня $1,5 \times 10^9/\text{л}$) (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Слід розглядати можливість виникнення нейтропенії у пацієнтів з наявною інфекцією та гарячкою, особливо у разі відсутності очевидних сприяючих чинників, та проводити її корекцію з огляду на клінічну доцільність.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно повідомити про появу ознак/симптомів, що пов'язані з агранулоцитозом або інфекцією (наприклад, гарячка, слабкість, загальмованість або біль у горлі) у будь-який час під час терапії кветіапіном. Таким пацієнтам необхідно своєчасно

проводити визначення кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів (АКН), особливо за відсутності сприяючих факторів.

Антихолінергічні (мускаринові) ефекти

Норкветіапін, активний метаболіт кветіапіну, має спорідненість із кількома підтипами мускаринових рецепторів від помірного до сильного ступеня. Це спричиняє виникнення побічних реакцій антихолінергічного типу при застосуванні кветіапіну в рекомендованих дозах, при одночасному застосуванні з іншими антихолінергічними лікарськими засобами та у разі передозування. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікарські засоби з антихолінергічним (мускариновим) ефектом. Також кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам з наявним діагнозом або анамнезом затримки сечовипускання, клінічно значущою гіпертрофією передміхурової залози, кишковою непрохідністю або пов'язаними з цим станами, підвищеним внутрішньоочним тиском або закритокутовою глаукомою (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Передозування» та «Побічні реакції»).

Взаємодії

Див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Одночасне застосування кветіапіну з потужним індуктором печінкового ферменту, таким як карбамазепін або фенітоїн, суттєво знижує концентрацію кветіапіну у плазмі крові, що може впливати на ефективність терапії кветіапіном. Лікування кветіапіном пацієнтів, які отримують індуктор печінкового ферменту, можна розпочинати лише в тому випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування кветіапіну переважає ризик від відміни індуктора печінкового ферменту. Важливо, щоб будь-які зміни застосування індуктора відбувалися поступово, у разі потреби слід замінити його неіндуктором (наприклад, натрію вальпроатом).

Маса тіла

Повідомлялося про збільшення маси тіла у пацієнтів, які лікувалися кветіапіном. Тому слід контролювати та коригувати масу тіла з огляду на клінічну доцільність відповідно до рекомендацій щодо застосування антипсихотичних лікарських засобів (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Побічні реакції»).

Гіперглікемія

Гіперглікемія та/або розвиток чи загострення цукрового діабету іноді були пов'язані з кетоацидозом або комою, про які рідко повідомляли, включаючи декілька випадків з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). Були повідомлення про декілька випадків з попереднім збільшенням маси тіла, що може бути сприятливим фактором гіперглікемії та/або розвитку або загострення цукрового діабету. Відповідний клінічний моніторинг бажано проводити згідно з існуючими рекомендаціями щодо застосування антипсихотичних лікарських засобів. Пацієнти, які лікуються будь-якими антипсихотичними лікарськими засобами, у тому числі кветіапіном, повинні бути під наглядом щодо виникнення ознак та симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість), а пацієнтам, які страждають на цукровий діабет або з факторами ризику цукрового діабету, слід регулярно перевірятися щодо погіршення контролю рівня глюкози. Маса тіла слід постійно контролювати.

Ліпіди

Підвищення рівня тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та загального холестерину, а також зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) спостерігали у клінічних дослідженнях кветіапіну (див. розділ «Побічні реакції»). Зміни рівня ліпідів слід коригувати з огляду на клінічну доцільність.

Подовження інтервалу QT

За результатами клінічних досліджень, де кветіапін застосовували згідно з Інструкцією для медичного застосування, лікарський засіб не спричиняв стійкого абсолютного збільшення інтервалу QT. У постмаркетинговому періоді повідомлялося про подовження інтервалу QT при застосуванні кветіапіну у терапевтичних дозах (див. розділ «Побічні реакції») та при передозуванні (див. розділ «Передозування»). Як і у випадку з іншими антипсихотиками, при застосуванні кветіапіну слід дотримуватися обережності при його призначенні пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями або пацієнтам із подовженим інтервалом QT у сімейному анамнезі. Також слід дотримуватися обережності при призначенні кветіапіну з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, з нейрорептиками, особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом подовженого інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією або гіпомангіємією (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кардіоміопатія і міокардит

Про кардіоміопатію та міокардит повідомлялося в клінічних дослідженнях та під час післяреєстраційного дослідження (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів із підозрою на кардіоміопатію або міокардит слід розглянути питання про припинення лікування кветіапіном.

Тяжкі шкірні побічні реакції

Під час лікування кветіапіном дуже рідко повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (SCAR), включаючи синдром Стівенса – Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, мультиформну еритему та шкірні реакції на лікарський засіб, що супроводжуються еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть загрожувати життю чи мати летальний наслідок.

SCAR зазвичай проявляються у вигляді одного або більше симптомів: обширний шкірний висип, який може супроводжуватися свербежем або утворенням пустул, ексфоліативний дерматит, гарячка, лімфаденопатія та еозинофілія чи нейтрофілія. Більшість із цих реакцій виникали протягом чотирьох тижнів після початку терапії кветіапіном, а деякі випадки DRESS-синдрому відзначалися протягом шести тижнів після початку терапії кветіапіном. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці тяжкі шкірні реакції, кветіапін слід негайно відмінити та розглянути альтернативні варіанти лікування.

Відміна прийому лікарського засобу

Гострі симптоми відміни прийому лікарського засобу (безсоння, нудота, головний біль, діарея, блювання, запаморочення та роздратованість) були описані після раптової відміни кветіапіну. Тому рекомендована поступова відміна прийому лікарського засобу протягом щонайменше від одного до двох тижнів (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією

Кветіапін не рекомендується для лікування психозу, пов'язаного з деменцією.

У процесі рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень у хворих на деменцію при застосуванні деяких атипичних антипсихотичних лікарських засобів спостерігалось підвищення приблизно у 3 рази ризику виникнення цереброваскулярних побічних реакцій. Механізм такого підвищення ризику невідомий. Підвищений ризик не може бути виключений для інших антипсихотиків або для інших категорій пацієнтів. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам із факторами ризику інсульту.

За даними метааналізу щодо атипичних антипсихотиків відомо, що пацієнти літнього віку, які страждають на психоз, пов'язаний з деменцією, становлять групу підвищеного ризику летального наслідку порівняно з групою плацебо. Однак за даними двох 10-тижневих плацебо-контрольованих досліджень з вивчення кветіапіну у тієї ж категорії пацієнтів ($n = 710$; середній вік 83 роки; діапазон 56–99 років) частота летальності серед пацієнтів, які лікувалися кветіапіном, складала 5,5 % проти 3,2 % у групі плацебо. У цих дослідженнях пацієнти вмирали з різних причин, що були очікуваними для даної популяції.

Пацієнти літнього віку з хворобою Паркінсона/паркінсонізмом

Популяційний ретроспективний аналіз застосування кветіапіну для лікування пацієнтів ВДР продемонстрував підвищений ризик летальності під час застосування кветіапіну у пацієнтів віком > 65 років. Ці дані не підтвердились, коли дані пацієнтів із хворобою Паркінсона не враховували у результатах аналізу. Слід проявляти обережність, якщо кветіапін призначається пацієнтам літнього віку з хворобою Паркінсона.

Дисфагія

Повідомлялося про випадки дисфагії при застосуванні кветіапіну (див. розділ «Побічні реакції»). Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам із ризиком аспіраційної пневмонії.

Запори та кишкова непрохідність

Запори є фактором ризику розвитку кишкової непрохідності. Були зареєстровані випадки запорів та непрохідності при застосуванні кветіапіну (див. розділ «Побічні реакції»), у т. ч. летальні випадки у пацієнтів з більш високим ризиком розвитку кишкової непрохідності, включаючи тих пацієнтів, які отримували одночасно декілька лікарських засобів, що знижують перистальтику кишечника, та/або лікарських засобів, відносно яких не реєструвалися повідомлення про те, що вони спричиняють симптоми запору. Лікування пацієнтів з кишковою непрохідністю/заворотом кишок слід проводити під ретельним наглядом та з наданням невідкладної медичної допомоги.

Венозна тромбоемболія

Були зареєстровані випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ) на тлі застосування антипсихотичних лікарських засобів. Оскільки у пацієнтів, які лікуються антипсихотиками, часто наявні набуті фактори ризику розвитку ВТЕ, слід визначити всі можливі фактори ризику розвитку ВТЕ до та під час лікування кветіапіном та вжити запобіжних заходів.

Панкреатит

Про випадки панкреатиту повідомлялося у процесі клінічних досліджень кветіапіну та у постреєстраційному періоді його застосування. У повідомленнях, отриманих протягом постмаркетингового застосування, хоча й не в усіх випадках були наявні фактори ризику,

багато пацієнтів мали фактори, відомі як такі, що пов'язані з панкреатитом: підвищення рівня тригліцеридів, жовчні камені та вживання алкоголю.

Додаткова інформація

Дані щодо застосування кветіапіну у комбінації з дивалпроексом або літієм при гострих маніакальних епізодах помірного або тяжкого ступеня є обмеженими, проте комбінована терапія переносилася добре (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Побічні реакції»). Ці дані показали адитивний ефект на третьому тижні лікування.

Лактоза

Таблетки кветіапіну містять лактозу. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, тотальною лактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Нераціональне застосування та зловживання

Були зафіксовані випадки нераціонального застосування та зловживання лікарським засобом. Слід з обережністю призначати кветіапін пацієнтам, які в анамнезі мають зловживання алкоголем або наркотиками.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Перший триместр

Помірна кількість опублікованих даних про вагітність, що піддавалася впливу (тобто від 300 до 1000 результатів вагітності), включаючи окремі звіти та деякі обсерваційні дослідження, не свідчать про підвищений ризик вад розвитку внаслідок лікування кветіапіном. Однак, виходячи з усіх наявних даних, однозначного висновку зробити не можна. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Таким чином кветіапін слід застосовувати під час вагітності лише тоді, коли очікувана користь виправдовує потенційний ризик.

Третій триместр

Застосування антипсихотичних лікарських засобів (включаючи кветіапін) протягом III триместру вагітності може призвести до виникнення у новонароджених побічних реакцій, включаючи екстрапірамідні розлади та/або синдром відміни, що можуть варіювати за тяжкістю та тривалістю після пологів. Були повідомлення про ажитацію, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, тремор, сонливість, респіраторний дистрес-синдром або розлади харчування. Отже, новонароджені, чиї матері під час III триместру вагітності лікувалися кветіапіном, повинні перебувати під ретельним наглядом.

Період годування груддю

На підставі дуже обмежених даних з опублікованих звітів про екскрецію кветіапіну в грудне молоко людини екскреція кветіапіну в терапевтичних дозах є невизначеною. Через відсутність достовірних даних необхідно прийняти рішення про припинення годування груддю або

припинення терапії кветіапіном, враховуючи користь від годування груддю для дитини та користь від терапії для жінки.

Фертильність

Вплив кветіапіну на фертильність людини не оцінювали. Відомо, що у дослідженні на щурах спостерігалися ефекти, пов'язані з підвищеним рівнем пролактину, хоча вони не мають прямого відношення до людей.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

З огляду на основну дію кветіапіну на центральну нервову систему він може несприятливо впливати на види діяльності, що вимагають концентрації уваги. Тому пацієнтам слід рекомендувати уникати керування автомобілем та користуватися механізмами, поки не буде з'ясовано індивідуальної чутливості до такого впливу.

Спосіб застосування та дози

Для кожного показання існують різні схеми дозування. Слід переконатися, що пацієнту призначене дозування, що відповідає його стану.

Лікарський засіб Кветирон® XR Асіно слід застосовувати один раз на добу, натще. Таблетки ковтати цілими, не розламуючи, не розжовуючи та не подрібнюючи їх.

Для лікування шизофренії та маніакальних епізодів від помірного до тяжкого ступеня при біполярному розладі

Лікарський засіб Кветирон® XR Асіно слід застосовувати принаймні за 1 годину до вживання їжі. Добова доза на початку терапії становить 300 мг у перший день і 600 мг на другий день. Рекомендована добова доза – 600 мг, однак, якщо клінічно обґрунтовано, дозу можна підвищити до 800 мг/добу. Дозу слід коригувати у рамках діапазону ефективних доз – від 400 до 800 мг/добу – залежно від клінічної відповіді і переносимості. Для підтримуючої терапії при шизофренії немає необхідності у коригуванні дози.

Для лікування депресивних епізодів при біполярному розладі

Лікарський засіб Кветирон® XR Асіно слід застосовувати перед сном. Загальна добова доза для перших чотирьох днів лікування становить 50 мг (у 1-й день), 100 мг (на 2-й день), 200 мг (на 3-й день) і 300 мг (на 4-й день). Рекомендована добова доза – 300 мг. У клінічних дослідженнях не спостерігалось додаткової переваги в групі застосування 600 мг порівняно з групою 300 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Доза 600 мг може бути ефективною для окремих пацієнтів. Дози вище 300 мг повинен призначати лікар із досвідом лікування біполярного розладу. Клінічні дослідження показують, що для окремих пацієнтів у випадку виникнення проблем, пов'язаних із непереносимістю лікарського засобу, слід розглянути питання про зниження дози до

мінімальної – 200 мг.

Для профілактики рецидиву захворювання при біполярному розладі

Для попередження наступних маніакальних, змішаних або депресивних епізодів при біполярному розладі пацієнти, у яких була відповідь на застосування кветіапіну при невідкладному лікуванні біполярного розладу, повинні продовжувати лікування кветіапіном у тій самій призначеній дозі перед сном. Дозу кветіапіну можна коригувати у межах діапазону доз від 300 до 800 мг/добу, залежно від клінічної відповіді і переносимості кожного окремого пацієнта. Важливо, щоб для підтримуючої терапії застосовували найнижчі ефективні дози.

Для супутнього лікування тяжких депресивних епізодів при ТДР

Лікарський засіб Кветирон® XR Асіно слід приймати перед сном. Добова доза на початку терапії становить 50 мг у 1-й та на 2-й день та 150 мг – на 3-й і 4-й день. У процесі короткотривалих досліджень супутньої терапії (з амітриптиліном, бупропіоном, циталопрамом, дулоксетином, есциталопрамом, флуоксетином, пароксетином, сертраліном та венлафаксином) антидепресивний ефект спостерігався при дозах 150 мг/добу та 300 мг/добу та при дозі 50 мг/добу – у процесі короткочасного дослідження монотерапії. При застосуванні вищих доз лікарського засобу ризик розвитку побічних реакцій збільшується. Тому лікарю слід переконатися, що для лікування застосовується найнижча ефективна доза, починаючи з 50 мг/добу. Потреба у збільшенні дози зі 150 до 300 мг/добу повинна ґрунтуватись на оцінці стану окремого пацієнта.

Переведення з лікарського засобу Кветирон, таблетки з негайним вивільненням діючої речовини

Для зручнішого дозування пацієнтів, яким застосовують лікарський засіб Кветирон (таблетки з негайним вивільненням діючої речовини), можна перевести на Кветирон® XR Асіно в еквівалентній загальній добовій дозі, яку потрібно приймати один раз на добу. Може виникнути необхідність в індивідуальній корекції дози.

Пацієнти літнього віку

Як і інші антипсихотики та антидепресанти, кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку, особливо на початку лікування та підбору дози. Може знадобитися більш повільне титрування дози кветіапіну, а добова терапевтична доза може бути нижчою, ніж та, що застосовують молодшим пацієнтам. Середній плазмовий кліренс кветіапіну був знижений на 30-50 % в осіб літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами. Лікування пацієнтів літнього віку слід починати з дози 50 мг/добу. Дозу можна збільшувати поступово на 50 мг/добу до досягнення ефективної дози залежно від клінічної відповіді та переносимості лікування в кожного окремого пацієнта.

У пацієнтів літнього віку з тяжкими депресивними епізодами при ВДР лікування слід розпочинати з 50 мг/добу в 1-3-й день, збільшуючи дозу до 100 мг/добу на 4-й день і 150 мг/добу на 8-й день. Потрібно застосовувати найнижчу ефективну дозу, починаючи з 50 мг/добу. Якщо, виходячи з оцінки конкретного пацієнта, необхідне збільшення дози до 300 мг/добу, цього не слід робити раніше, ніж через 22 дні лікування.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу пацієнтам віком від 65 років з депресивними епізодами на тлі біполярного розладу не досліджувалися.

Порушення функції нирок

Немає необхідності у коригуванні дози для пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Порушення функції печінки

Кветіапін активно метаболізується у печінці. Тому кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам із відомими порушеннями функції печінки, особливо протягом початкового періоду підбору дози. Лікування пацієнтів із порушеннями функції печінки слід починати з дози

50 мг/добу. Дозу можна збільшувати з кроком 50 мг/добу до досягнення ефективної дози, залежно від клінічної відповіді та переносимості кожного окремого пацієнта.

Діти

Кветіапін не рекомендується для застосування дітям через відсутність даних, що свідчили б на користь його застосування цієї віковій групі.

Передозування

Симптоми

Загалом ознаки та симптоми передозування, про які повідомлялося, були наслідком посилення відомих фармакологічних ефектів діючої речовини, таких як сонливість та седация, тахікардія, артеріальна гіпотензія та антихолінергічні ефекти. Передозування може призвести до пролонгації інтервалу QT, судом, епілептичного статусу, рабдоміолізу, пригнічення дихання, затримки сечовипускання, сплутаної свідомості, марення та/або збудження, коми та летального наслідку. Пацієнти з існуючим тяжким серцево-судинним захворюванням можуть знаходитися у групі підвищеного ризику появи ефектів передозування (див. розділ «Особливості застосування. Ортостатична гіпотензія»).

Лікування

Специфічного антидоту до кветіапіну немає. У випадках тяжкого перебігу передозування слід розглянути необхідність проведення різноспрямованих заходів та інтенсивної терапії, включаючи відновлення та підтримання прохідності дихальних шляхів, забезпечення адекватної оксигенації та вентиляції легень, моніторинг та підтримку діяльності серцево-судинної системи.

Грунтуючись на опублікованих літературних даних, пацієнтам із делірієм і збудженням, а також чіткими проявами антихолінергічного синдрому слід застосовувати фізостигмін у дозі 1-2 мг під безперервним ЕКГ-моніторингом. Це не є рекомендованим стандартом лікування передозування кветіапіном через можливий негативний вплив фізостигміну на серцеву провідність. Фізостигмін може застосовуватися за відсутності ЕКГ-порушень. Не слід застосовувати фізостигмін при порушеннях ритму, блокадах будь-якого ступеня або розширенні комплексу QRS.

Хоча запобігання абсорбції при передозуванні не досліджено, у випадку тяжкого передозування можливе промивання шлунка, але не пізніше ніж через одну годину після

прийому лікарського засобу. Також слід розглянути можливість застосування активованого вугілля.

У випадках передозування кветіапіну стійку артеріальну гіпотензію слід лікувати із проведенням відповідних заходів, таких як внутрішньовенне введення рідини та/або симпатоміметиків. Слід уникати застосування адреналіну та допаміну, оскільки стимуляція бета-адренорецепторів може посилити артеріальну гіпотензію в умовах блокування альфа-адренорецепторів кветіапіном.

Ретельний медичний контроль та моніторинг повинні тривати до повного одужання пацієнта.

При передозуванні кветіапіном пролонгованої дії спостерігається затримка піку седації та піка пульсу, а також більш тривале відновлення порівняно з передозуванням кветіапіном.

У разі передозування кветіапіну пролонгованої дії повідомлялося про утворення шлункового безоару, тому для подальшого ведення пацієнта рекомендується проведення відповідної діагностичної візуалізації. Звичайне промивання шлунка може бути неефективним. Повідомлялося про утворення шлункового безоару при передозуванні кветіапіну пролонгованої дії. Тому рекомендується провести відповідну діагностичну візуалізацію з метою визначення тактики подальшого ведення пацієнта. Звичайне промивання шлунка може бути неефективним при видаленні таких сторонніх тіл через липку консистенцію маси, що нагадує жуйку.

У деяких випадках успішним було проведення ендоскопічного видалення фармакобезоару.

Побічні реакції

При прийомі кветіапіну найчастіше повідомляли про такі побічні реакції ($\geq 10\%$): сонливість, запаморочення, головний біль, сухість у роті, симптоми відміни (припинення застосування), підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові, підвищення рівня загального холестерину (переважно холестерину ЛПНЩ), зниження рівня холестерину ЛПВЩ, набір маси тіла, зниження рівня гемоглобіну та екстрапірамідні симптоми.

Частота виникнення побічних реакцій при лікуванні кветіапіном наведена нижче за такою класифікацією: дуже часто ($> 1/10$); часто ($> 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($> 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($> 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо оцінити, виходячи з існуючих даних).

З боку крові та лімфатичної системи: дуже часто - зниження рівня гемоглобіну²²; часто - лейкопенія^{1,28}, зменшення кількості нейтрофілів, підвищення рівня еозинофілів²⁷; нечасто - тромбоцитопенія, анемія, зменшення кількості тромбоцитів¹³, нейтропенія¹; рідко - агранулоцитоз²⁶.

З боку імунної системи: нечасто - гіперчутливість (у тому числі алергічні реакції шкіри); дуже рідко - анафілактична реакція⁵.

З боку ендокринної системи: часто - гіперпролактинемія¹⁵, зниження загального T_4 ²⁴, зниження вільного T_4 ²⁴, зниження загального T_3 ²⁴, підвищення ТТГ²⁴; нечасто - зниження вільного T_3 ²⁴, гіпотиреозидизм²¹; дуже рідко - неадекватна секреція антидіуретичного гормону.

Порушення метаболізму та харчування: дуже часто - підвищення рівня тригліцеридів у

сироватці крові^{10,30}, підвищення загального холестерину (особливо холестерину ЛПНЩ)^{11,30}, зниження холестерину ЛПВЩ^{17,30}, підвищення маси тіла^{8,30}; часто - посилення апетиту, підвищення рівня глюкози у крові до рівня гіперглікемії^{6,30}; нечасто - гіпонатріємія¹⁹, цукровий діабет^{1,5}, загострення вже існуючого цукрового діабету; рідко - метаболічний синдром²⁹.

З боку психіки: часто - незвичні сни та нічні жахи, суїцидальні думки та суїцидальна поведінка²⁰; рідко - сомнамбулізм та пов'язані з цим явища, такі як розмови уві сні та розлади харчової поведінки у сні.

З боку нервової системи: дуже часто - запаморочення^{4,16}, сонливість^{2,16}, головний біль, екстрапірамідні симптоми^{1,21}; часто - дизартрія; нечасто - судом¹, синдром неспокійних ніг, тардивна дискінезія^{1,5}, непритомність^{4,16}, стан сплутаної свідомості.

З боку серця: часто - тахікардія⁴, відчуття серцебиття²³; нечасто - пролонгація інтервалу QT^{1,12,18}, брадикардія³²; частота невідома - кардіоміопатія, міокардит.

З боку органів зору: часто - нечіткість зору.

З боку судин: часто - ортостатична гіпотензія^{4,16}; рідко - венозна тромбоемболія¹; частота невідома - інсульт³³.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: нечасто - затримка сечовипускання.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто - задишка²³; нечасто - риніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто - сухість у роті; часто - запор, диспепсія, блювання²⁵; нечасто - дисфагія⁷; рідко - панкреатит¹, кишкова непрохідність/зворот кишок.

З боку гепатобіліарної системи: часто - підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові³, підвищення рівня гамма-ГТ³; нечасто - підвищення рівня аспартаттрансамінази (АСТ)³ у сироватці крові; рідко - жовтяниця⁵, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини: дуже рідко - ангіоневротичний набряк⁵, синдром Стівенса – Джонсона⁵; частота невідома - мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, шкірні реакції, що супроводжуються еозинofilією та системними симптомами, шкірний васкуліт.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: дуже рідко - рабдоміоліз.

Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани: частота невідома - синдром відміни лікарського засобу у новонароджених³¹.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто - сексуальна дисфункція; рідко - пріапізм, галакторея, набряки молочних залоз, порушення менструального циклу.

Загальні порушення та реакції в місці введення: дуже часто - симптоми відміни (припинення застосування)^{1,9}; часто - легка астения, периферичний набряк, дратівливість, гарячка; рідко - злоякісний нейролептичний синдром¹, гіпотермія.

Зміни лабораторних показників: рідко - підвищення рівня креатинфосфокінази у крові¹⁴.

(1) Див. розділ «Особливості застосування».

(2) Сонливість виникає зазвичай протягом перших 2-х тижнів лікування і зазвичай зникає при продовженні застосування кветіапіну.

(3) Безсимптомне підвищення (зсув від норми до $> 3 \times \text{ВМН}$ у будь-який час) рівня трансаміназ у сироватці крові (АЛТ, АСТ) або рівня гамма-ГТ спостерігалось у деяких пацієнтів при застосуванні кветіапіну. Це підвищення зазвичай було оборотним при продовженні лікування кветіапіном.

(4) Як і інші антипсихотичні лікарські засоби, що блокують альфа1-адренорецептори, кветіапін часто може спричиняти ортостатичну гіпотензію, що супроводжується запамороченням, тахікардією та у деяких пацієнтів непритомністю, особливо в період підбору початкової дози (див. розділ «Особливості застосування»).

(5) Підрахунок частоти цих ПРЛЗ проводився з урахуванням лише постмаркетингових даних застосування кветіапіну в лікарській формі зі швидким вивільненням.

(6) Рівень глюкози у крові натще $\geq 126 \text{ мг/дл}$ ($\geq 7,0 \text{ ммоль/л}$) або рівень глюкози у крові після їди $\geq 200 \text{ мг/дл}$ ($\geq 11,1 \text{ ммоль/л}$) щонайменше в одному випадку.

(7) Зростання частоти виникнення дисфагії при застосуванні кветіапіну порівняно з плацебо спостерігалось тільки у процесі клінічних досліджень біполярної депресії.

(8) Базується на $> 7 \%$ збільшенні маси тіла порівняно з початковою. Виникає переважно протягом перших тижнів терапії у дорослих.

(9) У процесі короточасних плацебо-контрольованих клінічних досліджень монотерапії, в яких оцінювали симптоми припинення лікування, найчастіше спостерігалися такі симптоми відміни: безсоння, нудота, головний біль, діарея, блювання, запаморочення та дратівливість. Частота цих реакцій суттєво знижувалася через 1 тиждень після припинення лікування.

(10) Рівень тригліцеридів $\geq 200 \text{ мг/дл}$ ($\geq 2,258 \text{ ммоль/л}$) (пацієнти віком ≥ 18 років) або $\geq 150 \text{ мг/дл}$ ($\geq 1,694 \text{ ммоль/л}$) (пацієнти віком < 18 років) щонайменше в одному випадку.

(11) Рівень холестерину $\geq 240 \text{ мг/дл}$ ($\geq 6,2064 \text{ ммоль/л}$) (пацієнти віком ≥ 18 років) або $\geq 200 \text{ мг/дл}$ ($\geq 5,172 \text{ ммоль/л}$) (пацієнти віком < 18 років) щонайменше в одному випадку. Зростання рівня холестерину ЛПНЩ $\geq 30 \text{ мг/дл}$ ($\geq 0,769 \text{ ммоль/л}$) спостерігалось дуже часто. Середнє значення у пацієнтів з таким підвищенням складало $41,7 \text{ мг/дл}$ ($\geq 1,07 \text{ ммоль/л}$).

(12) Див. текст нижче.

(13) Кількість тромбоцитів $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ щонайменше в одному випадку.

(14) Згідно з повідомленнями клінічних досліджень про побічні реакції, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові не асоційоване зі злоякісним нейролептичним синдромом.

(15) Рівень пролактину (пацієнти віком > 18 років): $> 20 \text{ мкг/л}$ ($> 869,56 \text{ пкмоль/л}$) для чоловіків; $> 30 \text{ мкг/л}$ ($> 1304,34 \text{ пкмоль/л}$) для жінок у будь-який час.

(16) Може призвести до падіння.

(17) Рівень холестерину ЛПВЩ: < 40 мг/дл (1,025 ммоль/л) для чоловіків; < 50 мг/дл (1,282 ммоль/л) для жінок у будь-який час.

(18) Кількість пацієнтів, у яких змінювалася тривалість інтервалу QTc від < 450 мс до ≥ 450 мс з підвищенням на ≥ 30 мс. У плацебо-контрольованих дослідженнях кветіапіну середня зміна та кількість пацієнтів, які мали зсув до клінічно значущого рівня, подібні в групах кветіапіну та плацебо.

(19) Зсув від > 132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л щонайменше в одному випадку.

(20) Повідомлялося про випадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки під час терапії кветіапіном або в ранній період після відміни лікування (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

(21) Див. розділ «Фармакодинаміка».

(22) Зниження рівня гемоглобіну до ≤ 13 г/дл (8,07 ммоль/л) для чоловіків, ≤ 12 г/дл (7,45 ммоль/л) для жінок щонайменше в одному випадку траплялося в 11 % пацієнтів, що лікувалися кветіапіном, в усіх дослідженнях, включаючи відкриті додаткові дослідження. Для цих пацієнтів середнє максимальне зниження гемоглобіну в будь-який час становило – 1,50 г/дл.

(23) Ці повідомлення часто траплялися на тлі тахікардії, запаморочення, ортостатичної гіпотензії та/або супутніх серцевих/респіраторних захворювань.

(24) На основі відхилень від нормального початкового рівня до потенційно клінічно значущого значення у будь-який час після початку всіх досліджень. Відхилення загального T4, вільного T4, загального T3 та вільного T3 становило $< 0,8 \times \text{НМН}$ (пкмоль/л), а відхилення ТТГ становить > 5 мМО/л у будь-який час.

(25) Відповідно до підвищення частоти блювання у пацієнтів літнього віку (віком ≥ 65 років).

(26) На основі відхилень у кількості нейтрофілів від $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ спочатку до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ у будь-який час протягом лікування та на основі наявності пацієнтів із тяжкою нейтропенією ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) та інфекцією протягом усіх клінічних досліджень кветіапіну (див. розділ «Особливості застосування»).

(27) На основі відхилень від нормального початкового рівня до потенційно клінічно значущого значення в будь-який час після початку всіх досліджень. Відхилення кількості еозинофілів становило $> 1 \times 10^9$ клітин/л у будь-який час.

(28) На основі відхилень від нормального початкового рівня до потенційно клінічно значущого значення в будь-який час після початку всіх досліджень. Відхилення кількості лейкоцитів становило $\leq 3 \times 10^9$ клітин/л у будь-який час.

(29) На основі повідомлень про побічні реакції щодо метаболічного синдрому в усіх клінічних дослідженнях кветіапіну.

(30) Під час клінічних досліджень у деяких пацієнтів спостерігалось погіршення більше ніж одного з метаболічних факторів маси тіла, рівня глюкози та ліпідів у крові (див. розділ «Особливості застосування»).

(31) Див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

(32) Може виникнути під час або невдовзі після початку терапії та асоціюватися з артеріальною гіпотензією та/або непритомністю. Частота виникнення ґрунтується на повідомленнях щодо побічних реакцій брадикардії та пов'язаних з цим явищ у всіх клінічних дослідженнях кветіапіну.

(33) На основі одного ретроспективного нерандомізованого епідеміологічного дослідження.

Про випадки подовженого інтервалу QT, шлуночкової аритмії, раптового нез'ясованого летального наслідку, зупинки серця та аритмії типу *torsade de pointes* було повідомлено при застосуванні нейролептичних лікарських засобів та вважаються специфічними до цього класу лікарських засобів.

У зв'язку з лікуванням кветіапіном повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції (SCAR), включаючи синдром Стівенса – Джонсона (SJS), токсичний епідермальний некроліз (TEN), шкірні реакції, що супроводжуються еозинофілією та системними проявами (DRESS).

Діти

Зазначені вище побічні реакції, які спостерігалися у дорослих, мають місце у дітей та підлітків. Нижче зібрано побічні реакції з вищою частотою виникнення у цій віковій групі пацієнтів (10-17 років) або які не спостерігали у дорослих хворих.

Побічні реакції розташовані залежно від їх частоти виникнення з використанням таких категорій: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$).

Ендокринологічні порушення: дуже часто – підвищення рівня пролактину¹.

З боку обміну речовин та харчування: дуже часто – посилення апетиту.

З боку нервової системи: дуже часто – екстрапірамідні симптоми^{3,4}; часто – непритомність.

Судинні порушення: дуже часто – підвищення артеріального тиску².

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – риніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – блювання.

Загальні розлади та реакції у місці введення лікарського засобу: часто – дратівливість³.

1. Рівень пролактину (пацієнти < 18 років): > 20 мкг/л ($> 869,56$ пкмоль/л) у чоловіків;
 > 26 мкг/л ($> 1130,428$ пкмоль/л) у жінок у будь-який час. Менше 1 % пацієнтів мали підвищення рівня пролактину > 100 мкг/л.

2. На основі відхилення вище клінічно значущих границь (адаптовані Національним Інститутом Охорони Здоров'я критерії) або підвищення > 20 мм рт. ст. для систолічного або $>$

10 мм рт. ст. для діастолічного артеріального тиску у будь-який час, отриманого з короткострокових (3-6 тижнів) плацебо-контрольованих досліджень з участю дітей та підлітків.

3. Примітка: частота відповідає такій, що спостерігалася у дорослих, але дратівливість може бути пов'язана з різними клінічними проявами у дітей та підлітків порівняно з дорослими.

4. Див. розділ «Фармакодинаміка».

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці. Не потребує особливих умов зберігання.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

ФАРМАТЕН ІНТЕРНЕТІОНЛ С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Індустріал Парк Сапес, Префектура Родопі, блок № 5, Родопі 69300, Греція.

Заявник

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА».

Місцезнаходження заявника

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою:

бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333.