

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КВЕТИРОН 25

(QuetiROn 25)

КВЕТИРОН 100

(QuetiROn 100)

КВЕТИРОН 200

(QUETIRON 200)

Склад:

діюча речовина: кветіапін;

1 таблетка містить кветіапіну фумарату у перерахуванні на 100 % суху речовину кветіапін 25 мг, 100 мг або 200 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, кальцію гідрогенфосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят, повідон, магнію стеарат; оболонка: Opadry II White (Кветирон 25, Кветирон 200) (поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171)), Opadry II Yellow (Кветирон 100) (поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171), хіноліновий жовтий (E 104), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Кветирон 25: таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору, з двоопуклою поверхнею, круглої форми.

Кветирон 100: таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, з двоопуклою поверхнею, круглої форми, з рискою з одного боку.

Кветирон 200: таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору, з двоопуклою поверхнею, круглої форми, з рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H04.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії.

Кветіапін – атиповий антипсихотичний засіб. Кветіапін та його активний метаболіт – норкветіапін взаємодіють з різними типами нейромедіаторних рецепторів. Кветіапін і норкветіапін мають високу спорідненість до рецепторів серотоніну (5-HT₂) і рецепторів допаміну D₁ і D₂ головного мозку. Саме ця комбінація антагонізму рецепторів з більшою селективністю до 5-HT₂ рецепторів відносно рецепторів D₂ вважається такою, що сприяє клінічним антипсихотичним ефектам та низькій схильності до виникнення екстрапірамідних розладів (ЕПР) препарату Кветирон порівняно з типовими антипсихотичними препаратами. Кветіапіну і норкветіапіну не властива висока спорідненість до бензодіазепінових рецепторів, натомість вони мають високу спорідненість до гістамінергічних та α₁-адренергічних рецепторів і помірну спорідненість – до α₂-адренорецепторів.

Кветіапін має низьку спорідненість до холінергічних мускаринових рецепторів або взагалі немає, 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 препарату Кветирон, як антидепресанта.

Фармакодинаміка.

Відомо, що кветіапін виявився ефективним у тестах щодо антипсихотичної активності, такої, 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 ході доклінічних досліджень з вивчення ЕПР, було виявлено, що кветіапін мав атиповий профіль активності і відрізнявся від типових антипсихотичних препаратів.

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

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

Для тривалого застосування кветіапіну була доведена його селективність відносно лімбічної системи та здатність спричинювати блокаду деполяризації мезолімбічних нейронів, але не нігростріарних дофамінергічних нейронів.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Кветіапін після перорального введення добре всмоктується та активно метаболізується. При прийомі після їжі не відбувається значної зміни біодоступності кветіапіну.

При рівноважному стані максимальна молярна концентрація активного метаболіту норкветіапін становить 35 % концентрації кветіапіну.

Фармакокінетика кветіапіну та норкветіапіну у межах схваленого діапазону доз є лінійною.

Розподіл.

З білками плазми зв'язується приблизно 83 % кветіапіну.

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 ході 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* малоімовірно, 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 з психозами не було виявлено підвищення активності цитохрому P450 після застосування кветіапіну.

Виведення.

Період напіввиведення кветіапіну і норкветіапіну становить приблизно 7 годин і 12 годин, відповідно. Середня молярна фракція вільного кветіапіну та активного метаболіту N-дезалкілкетіапіну, яка виводиться із сечею, становить < 5 % введеної дози.

Особливі популяції.

Стать.

Фармакокінетика кветіапіну у жінок та чоловіків не відрізняється.

Пацієнти літнього віку.

Середній кліренс кветіапіну у пацієнтів літнього віку на 30-50 % менший, ніж у пацієнтів віком 18-65 років.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

У пацієнтів зі значним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 м²) середній кліренс кветіапіну у плазмі знижується приблизно на 25 %, але індивідуальні величини кліренсу залишаються у межах діапазону, характерних для здорових осіб.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

У пацієнтів з ураженням печінки (компенсований алкогольний цироз) середній кліренс кветіапіну у плазмі крові знижується приблизно на 25 %. Оскільки у печінці відбувається широкий метаболічний розпад кветіапіну, то у пацієнтів з порушенням функції печінки може збільшуватися концентрація кветіапіну у плазмі, і тому для пацієнтів цієї групи може бути потрібна корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти.

Існують фармакокінетичні дані отримані у дітей, які приймали 400 мг кветіапіну двічі на день. При отриманні терапевтичної дози рівні початкової сполуки кветіапіну у дітей та підлітків (10-17 років) були загалом подібними 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Шизофренія.

Біполярні розлади, включаючи:

- для лікування помірних і тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі;
- для лікування тяжких депресивних епізодів при біполярному розладі; профілактика рецидивів у пацієнтів із біполярними розладами, у яких маніакальні або депресивні епізоди піддавалися лікуванню кветіапіном.

Протипоказання.

Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Одночасне застосування інгібіторів цитохрому P450 3A4, таких як інгібітори ВІЛ-протеази, азольні протигрибкові препарати, еритроміцин, кларитроміцин і нефазодон (див. розділ

«Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Кветирон слід застосовувати з обережністю у комбінації з препаратами, що діють на центральну нервову систему. У зв'язку з цим під час лікування категорично заборонено вживання алкоголю.

Кветіапін слід застосовувати з обережністю в комбінації з серотонінергічними лікарськими засобами, такими як інгібітори моноаміноксидази (інгібітори MAO), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (CІЗЗСiН) або трициклічні антидепресанти, оскільки підвищується ризик серотонінового синдрому, потенційно небезпечного для життя стану (див. розділ «Особливості застосування»)

Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують інші ліки, що мають антихолінергічні (мускаринові) ефекти (див. розділ «Особливості застосування»).

Цитохром P450 (CYP) 3A4 – це фермент, що переважно відповідає за цитохром P450-опосередкований метаболізм кветіапіну. При дослідженні взаємодії лікарських засобів у здорових добровольців одночасне застосування кветіапіну (25 мг) з кетоконазолом, інгібітором CYP 3A4, призвело до підвищення AUC кветіапіну у 5-8 разів. Таким чином, одночасне застосування кветіапіну з інгібіторами CYP 3A4 протипоказано. Також не рекомендується вживати грейпфрутовий сік протягом лікування кветіапіном.

Відомо, що під час дослідження багаторазового застосування дози з метою оцінки фармакокінетики кветіапіну, що призначали до та під час лікування карбамазепіном (індуктором мікросомальних ферментів печінки), одночасне застосування карбамазепіну суттєво підвищувало кліренс кветіапіну.

Це підвищення кліренсу знижувало системну експозицію кветіапіну (що вимірювалося за площею AUC) до рівня, що становив у середньому 13 % від експозиції під час застосування самого кветіапіну, хоча у деяких пацієнтів спостерігався більший ефект. Внаслідок цієї взаємодії можуть створюватися нижчі концентрації препарату у плазмі крові, що може вплинути на ефективність терапії кветіапіну.

Одночасне застосування кветіапіну та фенітоїну (індуктора мікросомальних ферментів печінки) призводить до підвищення кліренсу кветіапіну до 450 %. Для пацієнтів, які приймають індуктор печінкового ферменту, починати терапію кветіапіном можна тільки у випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування кветіапіну переважає ризики, пов'язані з відміною індуктора мікросомальних ферментів печінки. Важливо, що будь-яка зміна індуктора має бути поступовою і якщо необхідно, замінювалась на препарат, що не індукує мікросомальні ферменти печінки(наприклад вальпроат натрію).

Після одночасного застосування кветіапіну і таких антидепресантів, як іміпрамін (відомий інгібітор CYP 2D6) або флуоксетин (відомий інгібітор CYP 3A4 і CYP 2D6), не відбувалося значної зміни фармакокінетики кветіапіну.

Фармакокінетика кветіапіну суттєво не змінюється при одночасному застосуванні з

рисперидоном або галоперидолом. Одночасне застосування кветіапіну та тіоридазину призводить до підвищення кліренсу кветіапіну приблизно на 70 %.

Фармакокінетика кветіапіну істотно не змінюється при одночасному застосуванні з циметидином, який є інгібітором цитохрому P450.

Фармакокінетика літію при одночасному застосуванні з кветіапіном не змінюється.

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, де застосовували літій, порівняно з групою де пацієнти приймали плацебо, спостерігали підвищення частоти випадків виникнення екстрапірамідних явищ (особливо тремору), сонливості та збільшення маси тіла (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Фармакокінетика вальпроату натрію та кветіапіну при одночасному застосуванні не змінюється. Відомо, що у ретроспективному дослідженні з участю дітей та підлітків, які отримували натрію вальпроат, кветіапін або комбінацію цих препаратів, збільшення кількості випадків лейкопенії та нейтропенії спостерігали у групі, що приймала обидва препарати порівняно з групами, що одержували ці лікарські засоби окремо.

Дослідження взаємодії з найрозповсюдженішими серцево-судинними препаратами не проводилися.

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

У пацієнтів, які приймали кветіапін, відзначалися випадки хибнопозитивних результатів ферментного імуноаналізу на наявність метадону та трициклічних антидепресантів.

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

Особливості застосування.

Оскільки кветіапін затверджено застосовувати для декількох показань, слід ретельно розглянути профіль безпеки препарату з огляду на встановлений конкретному пацієнту діагноз та дозу, яку він приймає.

Діти

Кветіапін не рекомендується для застосування дітям та підліткам (віком до 18 років) через відсутність даних щодо застосування у цієї вікової групи. Клінічні дослідження кветіапіну показали, що, окрім відомого профілю безпеки, визначеного для дорослих (див. розділ «Побічні реакції»), частота деяких небажаних явищ є вищою у дітей, ніж у дорослих (підвищений апетит, зростання рівня пролактину в сироватці крові, блювання, риніт, та синкопе), або можуть мати різні наслідки для дітей та підлітків (екстрапірамідні симптоми та дратівливість), а також визначалося підвищення артеріального тиску, що раніше не

спостерігалось у ході досліджень з участю дорослих пацієнтів. Крім цього, у дітей та підлітків спостерігалися зміни показників функції щитовидної залози.

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

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

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення

Депресія, асоційована з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних думок, самоушкоджень і суїциду (подій, пов'язаних із суїцидом). Такий ризик зберігається до встановлення вираженої ремісії. Оскільки покращення може не спостерігатися протягом перших тижнів лікування або довше, за станом пацієнтів слід ретельно спостерігати до часу появи такого покращення. Згідно із загальним клінічним досвідом, ризик суїциду може зростати на ранніх етапах покращання. Крім того, лікарям необхідно враховувати потенційний ризик суїцидальних подій після різкого припинення лікування кветіапіном з причини відомих факторів ризику при захворюванні, стосовно якого проводиться лікування.

Інші психічні захворювання, з приводу яких призначається кветіапін, можуть також асоціюватися з підвищеним ризиком пов'язаних із суїцидом явищ. Крім того, ці захворювання можуть протікати одночасно з великими депресивними епізодами. Отже, при лікуванні інших психічних розладів слід вживати таких самих запобіжних заходів, яких дотримуються при лікуванні великих депресивних епізодів. Пацієнти з пов'язаними із суїцидом явищами в анамнезі або ті, хто демонструє значний ступінь суїцидальних думок до початку лікування, мають вищий ризик суїцидальних думок або суїцидальних спроб і потребують ретельного моніторингу під час лікування. Відомо, що метааналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень із застосуванням антидепресивних лікарських засобів за участі дорослих пацієнтів з психічними розладами показав підвищений ризик суїцидальної поведінки на тлі лікування антидепресантами порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років. Ретельний нагляд за пацієнтами і, зокрема, тими, хто має високий ризик, має супроводжуватися медикаментозною терапією, особливо на початку лікування та при подальших змінах дози. Пацієнтів (та тих, хто за ними доглядає) потрібно попередити про необхідність моніторингу щодо клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незвичайних змін у поведінці і негайного звернення за медичною допомогою при появі симптомів.

У короткотривалих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях за участі пацієнтів з тяжкими депресивними епізодами при біполярному розладі спостерігався підвищений ризик суїцидальних подій і проявів у молодих пацієнтів (віком до 25 років), яких лікували кветіапіном, порівняно з тими, хто отримував плацебо (3 % проти 0 % відповідно). Популяційний ретроспективний аналіз застосування кветіапіну при лікуванні пацієнтів з великим депресивним розладом виявив підвищення ризику самоушкоджень і суїциду у пацієнтів віком від 24 до 64 років без самоушкоджень в анамнезі під час застосування кветіапіну з іншими антидепресантами.

Метаболічний ризик

З огляду на виявлений ризик погіршення метаболічного профілю, у т. ч. - зміна маси тіла, глюкози крові (див. «Гіперглікемія») та ліпідів, 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 слід коригувати з огляду на клінічну доцільність розладом (див. розділ «Побічні реакції»).

Екстрапірамідні симптоми

Відомо, що у ході плацебо-контрольованих досліджень застосування кветіапіну асоціювалося зі зростанням частоти виникнення екстрапірамідних симптомів (ЕПС) порівняно з плацебо у пацієнтів, які отримували лікування при великих депресивних епізодах, пов'язаних з біполярним розладом (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування кветіапіну асоціювалося з розвитком акатизії, що характеризувалася суб'єктивно неприємним або таким, що спричиняє стрес, неспокоєм та потребою рухатися, що нерідко супроводжувалась нездатністю нерухомо сидіти чи стояти. Ці явища з вищою імовірністю спостерігаються протягом перших декількох тижнів лікування. Збільшення дози пацієнтам, у яких розвиваються такі симптоми, може їм зашкодити.

Тардитивна дискінезія

При появі ознак та симптомів тардитивної дискінезії слід розглянути питання про необхідність зниження дози або припинення застосування кветіапіну. Симптоми тардитивної дискінезії можуть посилюватись або навіть виникати після припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Сонливість та запаморочення

Лікування кветіапіном було пов'язане із сонливістю і подібними симптомами, такими як седація (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомлялося, що у ході клінічних досліджень лікування пацієнтів з біполярною депресією такі симптоми виникали, як правило, протягом перших 3 днів лікування і були переважно від легких до помірних за інтенсивністю. Стосовно пацієнтів з біполярною депресією, у яких виникає сонливість, може бути необхідним спостереження протягом 2 тижнів після появи сонливості або до того часу, поки зникнуть симптоми, або може виникнути необхідність розглянути питання про припинення лікування.

Ортостатична гіпотензія

Лікування кветіапіном асоціювалося з виникненням ортостатичної гіпотензії та пов'язаним із цим запамороченням (див. розділ «Побічні реакції»), що, як і сонливість, зазвичай, виникають у період титрування початкової дози. Ці явища можуть сприяти зростанню частоти випадкових травм (падіння), особливо серед пацієнтів літнього віку. Тому пацієнтам слід радити бути обережними, поки вони не звикнуть до можливих ефектів лікарського засобу.

Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі встановленими серцево-судинними захворюваннями, цереброваскулярними захворюваннями або іншими станами, що можуть призвести до гіпотензії. Слід розглянути питання про зниження дози або більш тривале її титрування у разі виникнення ортостатичної гіпотензії, особливо у пацієнтів із фоновим

серцево-судинним захворюванням.

Синдром нічного апное

Були повідомлення про виникнення синдрому нічного апное у пацієнтів, які приймали кветіапін. Тому, слід з обережністю застосовувати кветіапін пацієнтам, у яких в анамнезі були випадки апное уві сні, пацієнтам з надмірною масою тіла/ожирінням, пацієнтам чоловічої статі, пацієнтам, які отримують супутню терапію препаратами, що пригнічують центральну нервову систему.

Судоми

Відомо, що у контрольованих клінічних дослідженнях не відзначалося різниці у частоті судомних нападів між пацієнтами, які приймали кветіапін, та тими, хто отримував плацебо. Немає даних про випадки судом у пацієнтів з епілепсією в анамнезі. Як і при застосуванні інших антипсихотичних препаратів, рекомендується дотримуватись обережності при лікуванні пацієнтів з наявністю судомних нападів в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Злоякісний нейролептичний синдром

Злоякісний нейролептичний синдром був асоційований з лікуванням антипсихотичними препаратами, включаючи кветіапін (див. розділ «Побічні реакції»). Клінічні прояви синдрому включають гіпертермію, змінений психічний статус, м'язову ригідність, нестабільність вегетативної нервової системи та збільшення рівня креатинфосфокінази. У таких випадках лікування кветіапіном потрібно припинити та провести відповідне медикаментозне лікування.

Серотоніновий синдром

Одночасне застосування Кветирону та інших серотонінергічних лікарських засобів, таких як інгібітори моноаміноксидази (інгібітори МАО), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (CІЗЗСiН) 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 шлунково-кишкової системи.

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

Тяжка нейтропенія та агранулоцитоз

Відомо, що у ході досліджень із застосуванням кветіапіну нечасто виникала тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$). Більшість випадків тяжкої нейтропенії виникала у

межах декількох місяців після початку лікування кветіапіном. Чітка залежність від дози не спостерігалась. Під час постмаркетингових досліджень деякі випадки були летальними. Можливі чинники ризику розвитку нейтропенії включають попередню наявність у пацієнта зниженої кількості лейкоцитів та наявність в анамнезі пацієнта нейтропенії, спричиненої будь-яким препаратом. Проте деякі випадки спостерігалися у пацієнтів без попередньо існуючих факторів ризику. Для пацієнтів із кількістю нейтрофілів $< 1 \times 10^9/\text{л}$ лікування кветіапіном потрібно припинити. Необхідно провести спостереження за пацієнтами для виявлення можливих ознак і симптомів інфекції та для визначення кількості нейтрофілів (доки кількість не буде перевищувати $1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Слід розглядати можливість розвитку нейтропенії у пацієнтів з інфекцією та лихоманкою, особливо за відсутності очевидного сприяючого фактора (-ів), та застосовувати відповідні клінічні заходи. Пацієнтам слід рекомендувати негайно повідомити про появу симптомів, які відповідають агранулоцитозу або інфекції (наприклад підвищення температури, слабкість, млявість або біль у горлі), у будь-який період лікування кветіапіном. Таким пацієнтам необхідно своєчасно проводити визначення кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів (АКН), особливо за відсутності сприяючих факторів.

Антихолінергічний (мускариновий) синдром

Норкветіапін, активний метаболіт кветіапіну, має помірну або високу спорідненість до декількох підтипів мускаринових рецепторів. Це сприяє виникненню побічних реакцій, що відображає антихолінергічні ефекти, коли кветіапін використовується в рекомендованих дозах, при одночасному застосуванні кветіапіну та інших препаратів, що мають антихолінергічні ефекти в умовах передозування. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують ліки, що мають антихолінергічні (мускаринові) ефекти. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам з патологією сечовипускання (затримка сечі), значною гіпертрофією передміхурової залози, кишковою непрохідністю або пов'язаними з цим станами, підвищеним внутрішньоочним тиском або закритокутовою глаукомою.

Взаємодії

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

Одночасне застосування кветіапіну та сильного індуктора мікосомальних ферментів печінки, наприклад, карбамазепіну або фенітоїну, значно знижує концентрації кветіапіну у плазмі крові, що може зменшити ефективність терапії кветіапіном.

Пацієнтам, які отримували мікосомальні індуктори ферментів печінки, потрібно починати лікування кветіапіном тільки, якщо лікар вважає, що користь від застосування кветіапіну переважає ризик припинення лікування індуктором мікосомальних ферментів печінки. Важливо, щоб зміна лікування таким індуктором проводилась поступово, та у разі необхідності замінити його неіндуктором (наприклад вальпроатом натрію).

Маса тіла

У пацієнтів, яким проводили лікування кветіапіном, спостерігалися випадки збільшення маси тіла, і тому потрібно контролювати масу тіла і у разі клінічної необхідності проводити корекцію згідно з відповідними рекомендаціями для застосування антипсихотичних засобів (див. розділ «Побічні реакції»).

Гіперглікемія

У рідкісних випадках повідомлялося про появу гіперглікемії та/або розвиток чи загострення цукрового діабету, який іноді супроводжувався кетоацидозом або комою, включаючи декілька випадків з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких випадках ці явища виникали у пацієнтів зі збільшеною масою тіла, що могло бути сприятливим фактором. Рекомендується здійснювати адекватний клінічний контроль згідно з відповідними рекомендаціями для застосування антипсихотичних засобів. За пацієнтами, яким проводиться лікування будь-яким антипсихотичним засобом, включаючи кветіапін, потрібно проводити спостереження для виявлення можливих ознак і симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія та слабкість), а за пацієнтами з цукровим діабетом або факторами ризику розвитку цукрового діабету потрібно проводити регулярне спостереження для виявлення можливого погіршення контролю глюкози. Потрібно регулярно контролювати масу тіла.

Ліпіди

Підвищення рівнів тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та загального холестерину, а також зменшення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) (див. розділ «Побічні реакції»). При зміні рівня ліпідів потрібно проводити лікування згідно з клінічними показаннями.

Подовження інтервалу QT

При проведенні клінічних досліджень та за умови використання згідно з інструкцією для медичного застосування прийом кветіапіну не супроводжувався стійким збільшенням абсолютної величини інтервалу QT. У рамках постмаркетингового застосування подовження інтервалу QT було зафіксовано при прийомі терапевтичних доз (див. розділ «Побічні реакції») та при передозуванні (див. розділ «Передозування»). Як і у випадку з іншими антипсихотиками, слід дотримуватися обережності при призначенні кветіапіну пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями або пацієнтам з подовженим інтервалом QT в сімейному анамнезі. У разі призначення кветіапіну, як і інших нейролептичних засобів, одночасно з препаратами, які збільшують інтервал QTс, необхідно дотримуватись обережності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом збільшення інтервалу QTс, серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією або гіпомагніємією, а також пацієнтам зі збільшенням інтервалу QT у сімейному анамнезі.

Кардіоміопатія та 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 екзентематозний пустульоз, мультиформна еритема та шкірні реакції на лікарський засіб, що супроводжуються еозинофілією та системними симптомами (DRESS), що можуть загрожувати життю чи мати летальні наслідки.

Тяжкі шкірні побічні реакції, зазвичай, проявляються у вигляді одного або більше симптомів, зазначених нижче: обширний шкірний висип, що може супроводжуватись відчуттям свербіжів або утворенням пустул, ексфоліативний дерматит, лихоманка, лімфаденопатія та еозинофілія чи нейтрофілія. Більшість з цих реакцій виникали протягом 4 тижнів після початку терапії кветіапіном, а деякі випадки DRESS-синдрому відзначалися протягом 6 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 лікування

При різкому припиненні застосування кветіапіну може виникати гострий синдром відміни, який проявляється безсонням, нудотою, головним болем, діареєю, блюванням, запамороченням та дратівливістю. Тому рекомендується відмінити препарат поступово, протягом щонайменше одного або двох тижнів (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку з психозом, пов'язаним з деменцією

Кветіапін не рекомендується для лікування пацієнтів із психозом, пов'язаним з деменцією. У ході рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень у пацієнтів, які страждали на деменцію, при застосуванні деяких атипівих антипсихотичних засобів спостерігалось збільшення ризику розвитку цереброваскулярних побічних явищ приблизно в 3 рази. Механізм такого збільшення ризику залишається невідомим. При застосуванні інших антипсихотичних засобів або у пацієнтів інших груп не можна виключити збільшення такого ризику. Пацієнтам з факторами ризику розвитку інсульту, кветіапін потрібно застосовувати з обережністю.

За даними метааналізу щодо атипівих антипсихотиків відомо, що пацієнти літнього віку, які страждають на психоз, пов'язаний з деменцією, становлять групу підвищеного ризику летального наслідку застосування цих лікарських засобів, порівняно з плацебо. Однак за даними двох 10-тижневих плацебо-контрольованих досліджень застосування кветіапіну в однакових популяціях (n=710, вік 83 роки, діапазон 56-99 років) летальність у пацієнтів, які лікувалися кветіапіном, становила 5,5 % порівняно з 3,2 % у плацебо-групі. Летальність пацієнтів під час досліджень виникала з різних причин, що є очікуваними для цієї популяції пацієнтів.

Пацієнти літнього віку з хворобою Паркінсона (ХП)/паркінсонізмом

Відомо, що в ретроспективному дослідженні кветіапіну для лікування пацієнтів з великим депресивним розладом (ВДР) спостерігався підвищений ризик летальності при застосуванні кветіапіну у пацієнтів у віці > 65 років. Ці дані були відсутні, коли пацієнтів з хворобою Паркінсона не враховували в результатах аналізу. Слід дотримуватися обережності при призначенні кветіапіну літнім пацієнтам з хворобою Паркінсона.

Дисфагія

При застосуванні кветіапіну відзначалася дисфагія (див. розділ «Побічні реакції»). Слід з обережністю застосовувати кветіапін пацієнтам, яким загрожує ризик аспіраційної пневмонії.

Запор та кишкова непрохідність

Запор є фактором ризику розвитку кишкової непрохідності. При застосуванні кветіапіну були зареєстровані випадки запору та непрохідності кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Ці повідомлення включають у себе повідомлення про летальні випадки у пацієнтів, які мали більш

високий ризик розвитку кишкової непрохідності, включаючи тих пацієнтів, які отримували одночасно декілька лікарських засобів, що знижують перистальтику кишечника, та/або лікарських засобів, стосовно яких могли бути не зареєстровані повідомлення про те, що вони спричиняють симптоми запору. Пацієнти з кишковою непрохідністю/запором повинні перебувати під ретельним наглядом та у разі необхідності їм необхідно надати невідкладну допомогу.

Венозна тромбоемболія

На тлі застосування антипсихотичних засобів відзначалися випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ). Оскільки у пацієнтів, які застосовують антипсихотичні засоби, часто наявні набуті фактори ризику розвитку ВТЕ, всі можливі фактори ризику появи ВТЕ слід визначити до та під час лікування кветіапіном та вживати запобіжні заходи.

Панкреатит

Відомо, що під час клінічних досліджень і постмаркетингового застосування повідомлялося про випадки панкреатиту. Серед повідомлень у маркетингових звітах зазначалося, що багато пацієнтів, хоча і не всі, мали фактори, які, як відомо, пов'язані з панкреатитом, такі як підвищення рівня тригліцеридів, жовчні камені і вживання алкоголю.

Додаткова інформація

Дані щодо застосування кветіапіну в поєднанні з дивалпроексом або літієм при гострих маніакальних епізодах помірного та тяжкого ступеня обмежені; однак комбінована терапія переносилася добре (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакодинамічні властивості»). Ці дані показали адитивний ефект на третьому тижні лікування.

Неправильне застосування та зловживання

Повідомлялося про випадки неправильного використання та зловживання препаратом. Слід з обережністю призначати кветіапін пацієнтам, які в анамнезі мають зловживання алкоголем та наркотичними речовинами.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Перший триместр

Помірна кількість опублікованих даних про вагітність, що піддавалась 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 якщо користь виправдовує потенційний ризик.

Третій триместр

Застосування антипсихотичних препаратів (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, спостерігались 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 те, що препарат переважно діє на центральну нервову систему, кветіапін може несприятливо впливати на види діяльності, що вимагають концентрації уваги. Отже, пацієнтам слід рекомендувати уникати керування автомобілем або іншими механізмами, поки не буде визначена індивідуальна чутливість до цього впливу.

Спосіб застосування та дози.

Існують різні дозування для кожного показання. Дозу препарату і тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від показань та ступеня тяжкості захворювання.

Для перорального застосування.

Кветіапін можна приймати незалежно від прийому їжі.

Дорослі.

Для лікування шизофренії.

Кветіапін потрібно приймати двічі на добу.

У перші 4 дні терапії добова доза становить: 1-й день – 50 мг, 2-й день – 100 мг, 3-й день

- 200 мг, 4-й день - 300 мг. Починаючи з 4-ої доби, дозу підвищувати до досягнення необхідного клінічного ефекту (у межах від 300 до 450 мг/добу). Залежно від клінічної ефективності та переносимості препарату добова доза препарату Кветирон може становити від 150 мг до 750 мг.

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

Кветіапін потрібно приймати двічі на добу.

Добова доза в перші 4 доби лікування становить: 1-й день - 100 мг, 2-й день - 200 мг, 3-й день - 300 мг, 4-й день - 400 мг. У подальшому дозу підвищувати (але не більше ніж на 200 мг щодня) до 800 мг/добу до 6-го дня лікування. Залежно від клінічної ефективності та переносимості препарату доза може становити від 200 до 800 мг/добу. Звичайна ефективна доза знаходиться у межах від 400 до 800 мг на добу.

Лікування великих депресивних епізодів, пов'язаних з біполярними розладами.

Кветіапін слід застосовувати 1 раз на добу перед сном.

Добова доза в перші 4 доби лікування становить: 1-й день - 50 мг, 2-й день - 100 мг, 3-й день - 200 мг, 4-й день - 300 мг. Рекомендована добова доза - 300 мг. Відомо, що у ході клінічних досліджень не спостерігалось додаткової переваги у групі застосування 600 мг порівняно з групою 300 мг. Доза 600 мг може бути ефективною для окремих пацієнтів. Клінічні дослідження показують, що для окремих пацієнтів у разі виникнення проблем, пов'язаних з непереносимістю препарату, можна розглянути питання про зниження дози до мінімальної - 200 мг. Лікування дозами, що перевищують 300 мг, повинен призначати лікар з досвідом лікування біполярного розладу.

Профілактика рецидивів у пацієнтів з біполярними розладами.

Для попередження рецидиву маніакальних, депресивних або змішаних епізодів при біполярному розладі пацієнти, у яких була відповідь на застосування кветіапіну при невідкладному лікуванні біполярного розладу, повинні продовжувати лікування у тій самій дозі. Дозу можна коригувати залежно від клінічної відповіді і переносимості кожного окремого пацієнта у межах діапазону добової дози від 300 мг до 800 мг/добу, яку призначати 2 рази на добу. Важливо, щоб для підтримуючої терапії застосовували найнижчі ефективні дози.

Пацієнти літнього віку.

Пацієнтам літнього віку кветіапін, як і інші антипсихотичні засоби, потрібно призначати з обережністю, особливо на початку лікування. Може бути необхідне більш повільне титрування дози кветіапіну, а добова терапевтична доза повинна бути нижчою, ніж та, що застосовується молодим пацієнтам, залежно від клінічної відповіді та переносимості лікування у кожного окремого пацієнта. Середній плазмовий кліренс кветіапіну був знижений на 30-50 % у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами.

Ефективність і безпека не були оцінені у пацієнтів віком понад 65 років з депресивними епізодами в рамках біполярного розладу.

Порушення функції нирок.

Коригування дози не обов'язкове пацієнтам з нирковою недостатністю.

Порушення функції печінки.

Кветіапін активно метаболізується у печінці, тому пацієнтам з печінковою недостатністю Кветирон необхідно застосовувати з обережністю, особливо у початковий період лікування.

Пацієнтам з порушенням функцій печінки слід починати з дози 25 мг/добу. Доза збільшується щоденно на 25-50 мг/добу до досягнення ефективної дози, залежно від клінічної відповіді та переносимості препарату пацієнтом.

Діти.

Даних щодо безпеки та ефективності кветіапіну, що свідчили б на користь застосування препарату дітям, недостатньо, тому кветіапін не слід застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування.

Симптоми.

Прояви та симптоми передозування були наслідком посилення відомих фармакологічних ефектів препарату, таких як сонливість та седація, тахікардія, артеріальна гіпотензія та антихолінергічні ефекти.

Передозування може призвести до пролонгації інтервалу QT, судом, епілептичного статусу, рабдоміолізу, пригнічення дихання, затримки сечі, сплутаної свідомості, марення та/або збудження, коми та летального наслідку.

Пацієнти з існуючим тяжким серцево-судинним захворюванням можуть мати збільшений ризик появи ефектів передозування (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування.

Специфічного антидоту не існує. У випадках вираженої інтоксикації необхідно проводити інтенсивну симптоматичну медикаментозну терапію, а також відновлювати та контролювати прохідність дихальних шляхів, адекватну вентиляцію та оксигенацію, діяльність серцево-судинної системи.

Згідно з загальнодоступною літературою, пацієнтів із делірієм, збудженням і явним антихолінергічним синдромом можна лікувати фізостигміном (1-2 мг) під безперервним ЕКГ-моніторингом. Але це лікування не рекомендоване у якості стандартного через негативні ефекти фізостигміну на серцеву провідність. Фізостигмін можна використовувати лише тоді, коли відсутні аберації на ЕКГ. Не можна використовувати фізостигмін у разі наявності аритмії, блокади серця будь-якого ступеня або розширення комплексу QRS.

Хоча запобігання абсорбції при передозуванні не досліджено, у випадку тяжкого передозування можливе промивання шлунка, але не пізніше ніж через 1 годину після прийому препарату, застосування активованого вугілля.

У разі передозування кветіапіну та стійкої артеріальної гіпотензії необхідно вжити відповідних заходів, таких як внутрішньовенне введення рідини та/або симпатоміметиків.

Слід уникати прийому адреналіну та допаміну, оскільки бета-стимуляція може погіршити стан при артеріальній гіпотензії в умовах альфа-блокади, спричиненої кветіапіном.

Ретельний медичний контроль за станом пацієнта повинен тривати до його повного одужання.

Побічні реакції.

При прийомі кветіапіну найчастіше можуть спостерігатися: сонливість, запаморочення, сухість у роті, головний біль, синдром відміни, високий рівень тригліцеридів у сироватці крові, збільшення рівня загального холестерину в сироватці крові (переважно ЛПНЩ), зниження рівня холестерину (ЛПВЩ), збільшення маси тіла, зменшення рівня гемоглобіну та екстрапірамідні симптоми.

Частоту побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); рідкісні ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); поодинокі ($<1/10000$); невідомо (частоту неможливо визначити на основі існуючих даних).

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

З боку імунної системи: нечасто – гіперчутливість (включаючи алергічні реакції шкіри); поодинокі – анафілактична реакція⁵.

З боку ендокринної системи: часто – гіперпролактинемія¹⁵, зниження загального Т4²⁴, зниження вільного Т4²⁴, зниження загального Т3²⁴, підвищення ТТГ²⁴; нечасто – зменшення вільного Т3²⁴, гіпотиреозидизм²¹; поодинокі – порушення секреції антидіуретичного гормону.

З боку обміну речовин та метаболізму: дуже часто – підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові^{10,30}, підвищення загального холестерину (особливо холестерину ЛПНЩ)^{11,30}, зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності^{17,30}, збільшення маси тіла^{8,30}; часто – підвищення апетиту, збільшення рівня глюкози до рівнів, характерних для гіперглікемії^{6,30}; нечасто – гіпонатріємія¹⁹, цукровий діабет^{1,5}, загострення діабету; рідкісні – метаболічний синдром²⁹.

З боку психіки: часто – незвичайні сни, нічні кошмари, суїцидальні думки та поведінка²⁰; рідкісні – сомнамбулізм і пов'язані з ним реакції, такі як розмови уві сні і пов'язані зі сном харчові розлади.

З боку нервової системи: дуже часто – запаморочення^{4,16}, сонливість^{2,16}, головний біль, екстрапірамідні симптоми^{1,21}; часто – дизартрія; нечасто – судоми¹, синдром неспокійних ніг, пізня дискінезія^{1,5}, втрата свідомості^{4,16}, сплутаність свідомості.

З боку серця: часто – тахікардія⁴, посилене серцевиття²³; нечасто – подовження інтервалу

QT^{1,12,18}, брадикардія³²; частота невідома – кардіоміопатія, міокардит.

Судинні порушення: часто – ортостатична гіпотензія^{4,16}; рідкісні – венозна тромбоемболія¹; невідомо – інсульт³³.

З боку органів зору: часто – нечіткість зору.

З боку дихальної системи: часто – задишка²³; нечасті – риніт.

З боку травної системи: дуже часті – сухість у роті; часті – запор, диспепсія, блювання²⁵;
нечасто – дисфагія⁷; рідкісні – панкреатит¹, кишкова непрохідність/заворот кишок.

З боку гепатобіліарної системи: часто – збільшення рівня трансаміназ (аланінамінотрансфераза³, гамма-глутамілтрансфераза³); нечасто – збільшення рівня аспартатамінотрансферази³; рідкісні – жовтяниця⁵, гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин: поодинокі – ангіоневротичний набряк⁵, синдром Стівенса - Джонсона⁵; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гострий генералізований екзентематозний пустульоз, реакції лікарського засобу з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), шкірний васкуліт.

З боку опорно-рухового апарату: поодинокі – рабдоміоліз.

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

Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани: частота невідома – синдром відміни препарату у новонароджених³¹.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – статева дисфункція; рідкісні – пріапізм, галакторея, набухання молочних залоз, порушення менструального циклу.

Загальні порушення: дуже часто – симптоми відміни^{1,9}; часто – легка астенія, периферичні набряки, дратівливість, гіпертермія; рідкісні – злоякісний нейролептичний синдром¹, гіпотермія.

Лабораторні показники: рідкісні – підвищення рівня креатинфосфокінази¹⁴.

Примітки:

1 – див. розділ «Особливості застосування».

2 – сонливість може відзначатися у перші два тижні лікування і, як правило, зникає при тривалому застосуванні кветіапіну.

3 - асимптоматичне підвищення (зсув від норми до >3ХВМН у будь-який час) рівнів трансаміназ (АЛТ, АСТ) або гамма-ГТ (глутамілтрансферази) спостерігали у деяких пацієнтів при застосуванні кветіапіном. Такі підвищення були зазвичай оборотними при продовженні лікування кветіапіном.

4 - як і інші антипсихотичні лікарські засоби, що блокують $\alpha 1$ -адренергічні рецептори, кветіапін часто може спричиняти ортостатичну гіпотензію, що супроводжується запамороченням, тахікардією та у деяких пацієнтів - непритомністю, особливо протягом періоду підбору початкової дози (див. розділ «Особливості застосування»).

5 - підрахунок частоти цих побічних реакцій проводився лише на постмаркетингових даних застосування кветіапіну, у лікарській формі зі швидким вивільненням.

6 - рівень глюкози у крові натще ≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л) або рівень глюкози у крові після їжі ≥ 200 мг/дл ($\geq 11,1$ ммоль/л), як мінімум в одному випадку.

7 - зростання частоти виникнення дисфагії при застосуванні кветіапіну порівняно з плацебо спостерігалось тільки у ході клінічних досліджень біполярної депресії.

8 - засноване на $> 7\%$ збільшенні маси тіла порівняно з початковим. Виникає переважно протягом перших тижнів терапії у дорослих.

9 - симптоми відміни, які спостерігалися найчастіше у ході короткочасних плацебо-контрольованих клінічних досліджень монотерапії, в яких оцінювали симптоми відміни: безсоння, нудота, головний біль, діарея, блювання, запаморочення та дратівливість. Частота цих реакцій суттєво знижувалася через тиждень припинення лікування.

10 - рівень тригліцеридів ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,258$ ммоль/л) (пацієнти віком ≥ 18 років) або ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,694$ ммоль/л) (пацієнти віком < 18 років), як мінімум в одному випадку.

11 - рівень холестерину ≥ 240 мг/дл ($\geq 6,2064$ ммоль/л) (пацієнти віком ≥ 18 років) або ≥ 200 мг/дл ($\geq 5,172$ ммоль/л) (пацієнти віком < 18 років), як мінімум в одному випадку. Підвищення рівня холестерину ЛПНЩ ≥ 30 мг/дл ($\geq 0,769$ ммоль/л) виникали дуже часто. Середнє значення серед пацієнтів з таким підвищенням було $41,7$ мг/дл ($1,07$ ммоль/л).

12 - див. текст нижче.

13 - тромбоцити $\leq 100 \times 10^9$ /л як мінімум в одному випадку.

14 - згідно з повідомленнями клінічних досліджень про побічні реакції, підвищення рівня креатинфосфокінази у крові не пов'язані зі злоякісним нейролептичним синдромом.

15 - рівень пролактину (пацієнти віком > 18 років): > 20 мкг/л ($> 869,56$ пкмоль/л) чоловіки; > 30 мкг/л ($> 1304,34$ пкмоль/л) жінки - у будь-який час.

16 - може призвести до падіння.

17 - холестерин ЛПВЩ: < 40 мг/дл ($1,025$ ммоль/л) чоловіки; < 50 мг/дл ($1,282$ ммоль/л) жінки у будь-який час.

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

19 - зсув від > 132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л принаймні при одному обстеженні.

20 - випадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки повідомлялися під час терапії

кветіапіном або одразу після припинення лікування препаратом (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

21 – див. розділ «Фармакологічні властивості».

22 – зниження рівня гемоглобіну до ≤ 13 г/дл (8,07 ммоль/л) у чоловіків, ≤ 12 г/дл (7,45 ммоль/л) у жінок, принаймні при одному обстеженні спостерігалось у 11 % пацієнтів, яких лікували кветіапіном, у всіх дослідженнях, включаючи відкриті. Для цих пацієнтів середнє максимальне зменшення рівня гемоглобіну у будь-який час становило 1,50 г/дл.

23 – ці події часто траплялися на тлі тахікардії, запаморочення, ортостатичної гіпотензії та/або головних серцевих/респіраторних захворювань.

24 – на основі відхилення від нормального початкового до потенційно клінічно важливого значення у будь-який час після початкового в усіх дослідженнях. Відхилення загального T_4 , вільного T_4 , загального T_3 та вільного T_3 становило $< 0,8 \times \text{НМН}$ (пкмоль/л) та відхилення ТТГ становить > 5 мМО/л у будь-який час.

25 – згідно зі збільшенням частоти випадків блювання у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років).

26 – відхилення нейтрофілів від $\geq 1,5 \times 10^9$ /л від базового до $< 0,5 \times 10^9$ /л у будь-який час протягом лікування.

27 – засноване на відхиленні від нормального початкового до потенційно клінічно важливого значення у будь-який час після початкового в усіх дослідженнях. Відхилення еозинофілів становило $> 1 \times 10^9$ клітин/л у будь-який час.

28 – засноване на відхиленні від нормального початкового до потенційно клінічно важливого значення у будь-який час після початкового в усіх дослідженнях. Відхилення лейкоцитів становило $\leq 3 \times 10^9$ клітин/л у будь-який час.

29 – згідно з повідомленнями побічних реакцій щодо метаболічного синдрому з усіх клінічних досліджень кветіапіну.

30 – під час клінічних досліджень у деяких пацієнтів спостерігали посилення більше одного разу метаболічних факторів, що негативно впливають на масу тіла, рівень глюкози у крові та ліпіди (див. розділ «Особливості застосування»).

31 – див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

32 – може виникнути під час або близько від початку терапії та асоціюватися з гіпотензією та/або непритомністю. Частота виникнення ґрунтується на повідомленнях щодо побічних реакцій брадикардії та пов'язаних із цим явищ, які спостерігалися у всіх клінічних дослідженнях кветіапіну.

33 – На основі одного ретроспективного нерандомізованого епідеміологічного дослідження.

При застосуванні нейролептиків дуже рідко повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT на ЕКГ, шлуночкової аритмії, поліморфної шлуночкової тахікардії (torsade de pointes), раптового нез'ясованого летального наслідку, зупинки серця, і такі ефекти є класспецифічними.

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

Діти.

Зазначені вище побічні реакції, які спостерігалися у дорослих, мають місце і у дітей. У таблиці нижче зібрано побічні реакції з вищою частотою виникнення у цій віковій групі пацієнтів або які не спостерігали у дорослих пацієнтів.

Частоту побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) та дуже рідко ($< 1/10000$).

З боку ендокринної системи: дуже часто – підвищення рівня пролактину¹.

З боку обміну речовин та метаболізму: дуже часто – підвищення апетиту.

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

Судинні порушення: дуже часто – підвищення артеріального тиску².

З боку органів дихання, грудної клітини та середостіння: часто – риніт.

З боку травної системи: дуже часто – блювання.

Загальні розлади: часто – дратівливість³.

Примітки:

1 – рівні 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 рівню пролактину > 100 мкг/л.

2 – на основі відхилення вище клінічно значущих меж (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 «Фармакологічні властивості».

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це забезпечує здійснення моніторингу співвідношення користі/ризiku при

застосовані лікарського засобу. Фахівців у галузі охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності.

3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

Кветирон 25: по 30 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній пачці;

Кветирон 100: по 10 таблеток у блістері; по 1 або 3, або 6 блістерів в картонній пачці;

Кветирон 200: по 10 таблеток у блістері; по 1 або 3, або 6 блістерів в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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