ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КВЕТІАПІН-ДАРНИЦЯ

Склад:

діюча речовина: кветіапін;

таблетки по 25 мг: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 28,78 мг кветіапіну фумарату, що еквівалентно 25 мг кветіапіну;

таблетки по 100 мг: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 115,13 мг кветіапіну фумарату, що еквівалентно 100 мг кветіапіну;

таблетки по 200 мг: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 230,27 мг кветіапіну фумарату, що еквівалентно 200 мг кветіапіну;

допоміжні речовини:

гіпромелоза, кальцію гідрофосфат дигідрат, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний;

плівкове покриття:

таблетки по 25 мг: заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), ГПМЦ 2910/гіпромелоза 5сР (Е 464), титану діоксид (Е 171), макрогол/ПЕГ 400, жовтий захід FCF алюмінієвий лак (Е 110);

таблетки по 100 мг: заліза оксид жовтий (Е 172), ГПМЦ 2910/гіпромелоза 5сР (Е 464), титану діоксид (Е 171), макрогол/ПЕГ 400;

таблетки по 200 мг: гідроксипропілцелюлоза (Е 463), ГПМЦ 2910/гіпромелоза 6сР (Е 464), титану діоксид (Е 171), тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 25 мг: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою персикового кольору;

таблетки по 100 мг: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, з рискою з одного боку;

таблетки по 200 мг: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору, з рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група

Засоби, що діють на нервову систему. Антипсихотичні засоби. Кветіапін.

Код АТХ N05A H04.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Кветіапін є атиповим антипсихотичним лікарським засобом. Кветіапін та його активний метаболіт норкветіапін взаємодіють з різними типами нейромедіаторних рецепторів. Кветіапін і норкветіапін мають високу селективність до серотонінових рецепторів ($5HT_2$) та допамінових D_1- і D_2- рецепторів головного мозку. Саме ця комбінація рецепторного антагонізму з більшою селективністю до $5HT_2$ рецепторів відносно рецепторів D_2 вважається такою, що сприяє клінічним антипсихотичним ефектам та низькій схильності до екстрапірамідних побічних симптомів від застосування кветіапіну порівняно з типовими антипсихотичними лікарськими засобами. Кветіапін і норкветіапін також мають високу спорідненість із гістамінергічними та α_1-адренергічними рецепторами, але меншу спорідненість з α_2-адренорецепторами та серотоніновими $5HT_1A$-рецепторами.

Кветіапін не має спорідненості з холінергічними мускариновими рецепторами або бензодіазепіновими рецепторами, тоді як норкветіапін має помірну або високу спорідненість до декількох підтипів мускаринових рецепторів, що може пояснити антихолінергічні (мускаринові) ефекти.

Інгібування норкветіапіном транспортеру норадреналіну (NET), а також часткова агоністична дія на $5HT_1A$-рецептори може сприяти терапевтичній ефективності кветіапіну як антидепресанта.

Кветіапін активний у тестах на антипсихотичну активність, таку як умовно-рефлекторне уникнення. Він також блокує дію допамінових агоністів, які вимірюються або поведінково, або електрофізіологічно, та підвищує концентрації допамінових метаболітів, нейрохімічний індекс пригнічення D_2-рецепторів.

Фармакокінетика

Всмоктування

Кветіапін-Дарниця добре всмоктується та швидко метаболізується після перорального прийому. Одночасний прийом з їжею не має суттєвого впливу на біодоступність лікарського засобу. Пікова молярна концентрація у рівноважному стані активного метаболіту норкветіапіну становить 35 % такої концентрації кветіапіну.

Фармакокінетика кветіапіну та норкветіапіну є лінійною у діапазоні затверджених дозувань.

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 калом. Дослідження *in vitro* показали, що CYP3A4 є основним ферментом, відповідальним за метаболізм кветіапіну, зумовлений цитохромом P450. Утворення та виведення норкветіапіну відбувається переважно з участю ізоферменту CYP3A4. Кветіапін і деякі його метаболіти (включаючи норкветіапін) в умовах *in vitro* чинять слабку інгібувальну 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.

Виведення

Періоди напіввиведення кветіапіну і норкветіапіну становлять приблизно 7 та 12 годин відповідно. Приблизно 73 % радіоактивної мітки виводиться з сечею та 21 % – із калом.

З 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 на 30−50 % нижчий, ніж в осіб віком 18−65 років.

Пацієнти з порушенням функції нирок

У пацієнтів зі значним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 м^2) середній кліренс кветіапіну у плазмі крові знижується приблизно на 25 %, але індивідуальні величини кліренсу залишаються у межах діапазону, характерних для здорових осіб.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Середній плазмовий кліренс кветіапіну знижується приблизно на 25 % у пацієнтів із відомим порушенням функції печінки (стабільний алкогольний цироз). Оскільки кветіапін значною мірою метаболізується у печінці, у пацієнтів з порушенням функції печінки очікується підвищення його рівня у плазмі крові. Для таких пацієнтів може бути потрібне коригування

дози.

Клінічні характеристики

Показання

Лікування шизофренії.

Лікування біполярних розладів, включаючи:

− для лікування помірних і тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі;

− для лікування великих депресивних епізодів при біполярному розладі.

Для профілактики рецидиву захворювання у пацієнтів із біполярним розладом, у яких маніакальні або депресивні епізоди піддавалися лікуванню кветіапіном.

Протипоказання

Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу.

Протипоказане одночасне застосування інгібіторів цитохрому Р450 3А4, таких як інгібітори ВІЛ-протеази, протигрибкові лікарські засоби групи азолів, еритроміцин, кларитроміцин і нефазодон.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Зважаючи на першочерговий вплив кветіапіну на центральну нервову систему (ЦНС), кветіапін слід з обережністю застосовувати в поєднанні з іншими лікарськими засобами центральної дії та алкоголем.

Кветіапін потрібно обережно застосовувати разом із серотонінергічними лікарськими засобами, такими як інгібітори моноамінооксидази (МАО), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину (СІЗЗСіН) або трициклічні антидепресанти, оскільки підвищується ризик розвитку серотонінового синдрому, потенційно небезпечного для життя стану (див. розділ «Особливості застосування»).

Необхідно проявляти обережність при лікуванні пацієнтів, що застосовують інші лікарські засоби з антихолінергічними (мускариновими) ефектами.

Цитохром Р450 (CYP) 3А4 – це фермент, що переважно відповідає за цитохром Р450-опосередкований метаболізм кветіапіну. При дослідженні взаємодії у здорових добровольців сумісне застосування кветіапіну (доза 25 мг) з кетоконазолом, інгібітором CYP 3А4, спричиняло підвищення AUC кветіапіну у 5–8 разів. З огляду на це, сумісне застосування кветіапіну з інгібіторами CYP3A4 протипоказане. Також не рекомендується вживати грейпфрутовий сік під час лікування кветіапіном.

Під час дослідження багаторазового застосування дози з метою оцінки фармакокінетики кветіапіну, який призначали до та під час лікування карбамазепіном (є індуктором печінкових ферментів), супутнє застосування карбамазепіну суттєво підвищувало кліренс кветіапіну. Це підвищення кліренсу знижувало системну експозицію кветіапіну (що вимірювалося за площею AUC) до рівня, що в середньому становив 13 % від експозиції під час застосування самого кветіапіну, хоча у деяких пацієнтів спостерігався більший ефект. Внаслідок цієї взаємодії можуть створюватися нижчі концентрації 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 печінкових ферментів, починати терапію кветіапіном можна тільки у випадку, якщо користь від застосування кветіапіну переважає над ризиками, пов’язаними з відміною індуктора печінкового ферменту. Важливо проводити будь-яку заміну індуктора поступово та у разі потреби замінити його неіндуктором (наприклад, вальпроатом натрію) див. розділ «Особливості застосування».

Фармакокінетика кветіапіну суттєво не змінюється при супутньому застосуванні таких антидепресантів, як іміпрамін (відомий інгібітор CYP 2D6) або флуоксетин (відомий інгібітор CYP 3A4 та CYP 2D6).

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

Фармакокінетика кветіапіну не змінювалася після одночасного призначення з циметидином.

Фармакокінетика літію не змінювалася при одночасному призначенні з кветіапіном.

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 лікарських засобів, збільшення кількості випадків лейкопенії та нейтропенії спостерігали у групі комбінованого лікування, ніж у групах монотерапії.

Офіційних досліджень 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 застосовується для декількох показань, слід ретельно розглянути профіль безпеки лікарського засобу з огляду на встановлений конкретному пацієнту діагноз та дозу, яку він приймає.

Діти

Кветіапін не рекомендується для застосування дітям та підліткам до 18 років через відсутність даних, що свідчили б на користь його застосування цій віковій групі. Клінічні дослідження кветіапіну показали, що, окрім відомого профілю безпеки, визначеного для дорослих, частота деяких небажаних явищ є вищою у дітей, ніж у дорослих (підвищений апетит, зростання рівня пролактину в сироватці крові, блювання, риніт, синкопе, або можуть мати різні наслідки для дітей та підлітків (екстрапірамідні симптоми та дратівливість), а також відзначалося підвищення артеріального тиску, що раніше не спостерігалось у ході досліджень з участю дорослих пацієнтів. Крім цього, у дітей і підлітків спостерігалися зміни показників функції щитовидної залози.

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

Відомо, що під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень з участю пацієнтів дитячого віку терапія кветіапіном супроводжувалася підвищеною, порівняно з плацебо, частотою екстрапірамідних симптомів у пацієнтів, яких лікували з приводу шизофренії, біполярної манії та депресії при біполярному розладі (див. розділ «Побічні реакції»).

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення

Депресія при біполярному розладі пов’язана з підвищеним ризиком суїцидальних думок, самоушкоджень і суїциду (суїцидальних подій і проявів). Цей ризик зберігається до настання значної 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 подій і проявів після різкого припинення лікування кветіапіном через наявність відомих факторів ризику при захворюванні, стосовно якого проводиться лікування.

Інші психічні захворювання, через які призначають кветіапін, також можуть бути пов’язані з підвищеним ризиком суїцидальних подій і проявів. Разом з цим, такі стани можуть протікати одночасно з тяжкими депресивними епізодами. Отже, при лікуванні пацієнтів з іншими психічним розладами слід вживати таких самих запобіжних заходів, як і при лікуванні пацієнтів з тяжкими депресивними епізодами.

Відомо, що пацієнти із суїцидальними подіями та проявами в анамнезі або ті, хто демонструє значний рівень суїцидального мислення до початку терапії, мають вищий ризик суїцидальних думок або спроб суїциду та повинні знаходитися під ретельним наглядом під час лікування. Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантів у дорослих пацієнтів із психічними розладами показав підвищення ризику виникнення суїцидальної поведінки при застосуванні антидепресантів порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років.

Медикаментозна терапія, особливо на початку лікування та при подальших змінах дози має супроводжуватися ретельним наглядом, особливо за особами з високим ризиком. Пацієнтів (та тих, хто за ними доглядає) потрібно попередити про необхідність контролю щодо клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незвичайних змін у поведінці і при появі цих симптомів про необхідність негайно звернутися за медичною допомогою.

У короткотривалих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях з участю 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 (3,0 % проти 0 % відповідно).

У клінічних дослідженнях серед пацієнтів з великим депресивним розладом (ВДР) частота суїцидальних подій 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 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. зі змінами маси тіла, рівня глюкози 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 слід коригувати з огляду на клінічну доцільність.

Екстрапірамідні симптоми

У плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях з участю дорослих пацієнтів застосування кветіапіну було пов’язане з підвищенням частоти екстрапірамідних симптомів порівняно з плацебо у пацієнтів, які отримували лікування при тяжких депресивних епізодах на тлі біполярного розладу та тяжкого депресивного розладу.

Застосування кветіапіну було пов’язане з розвитком акатизії, що характеризувалася суб’єктивно неприємним або таким, що спричиняє стрес, неспокоєм та потребою рухатися, що часто супроводжувалася нездатністю нерухомо сидіти чи стояти. Виникнення цих явищ найбільш імовірне протягом перших кількох тижнів лікування. Збільшення дози цим пацієнтам може зашкодити.

Пізня дискінезія

При появі ознак та симптомів пізньої дискінезії слід розглянути питання про зниження дози або відміну кветіапіну. Симптоми пізньої дискінезії можуть погіршуватися або навіть з’являтися після відміни лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

Сонливість та запаморочення

Лікування кветіапіном було пов’язане із сонливістю та подібними симптомами, такими як седативний ефект. У клінічних дослідженнях лікування пацієнтів із біполярною депресією такі симптоми зазвичай виникали протягом перших трьох днів лікування та переважно були від легкої до помірної інтенсивності. Пацієнтам, у яких виникає виражена сонливість, можуть бути потрібні більш часті спостереження щонайменше протягом 2 тижнів після виникнення сонливості або до зменшення симптомів, або до розгляду питання про припинення лікування.

Ортостатична гіпотензія

Лікування кветіапіном було асоційоване з ортостатичною гіпотензією та супутнім запамороченням які, як і сонливість, зазвичай виникають у період титрування початкової дози. Ці явища можуть сприяти зростанню частоти випадкових травм (падіння), особливо серед

пацієнтів літнього віку. Пацієнтам слід радити поводитися з обережністю, поки вони не звикнуть до можливого впливу лікарського засобу.

Кветіапін слід с обережністю застосовувати пацієнтам зі встановленими серцево-судинними захворюваннями, цереброваскулярними захворюваннями або іншими станами, які 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

Повідомляли про наявність синдрому апное уві сні у пацієнтів, які приймали кветіапін, тому слід з обережністю застосовувати кветіапін пацієнтам, які паралельно одержують лікарські засоби, що пригнічують центральну нервову систему, та які мають випадки апное уві сні в анамнезі або знаходяться в групі ризику. Це, зокрема, пацієнти, що мають надмірну масу тіла/ожиріння або пацієнти чоловічої статі.

Судомні напади

Не відзначалося різниці у частоті судомних нападів між пацієнтами, які приймали кветіапін, та тими, хто отримував плацебо. Немає даних про випадки судом у пацієнтів із судомними розладами в анамнезі. Як і при застосуванні інших антипсихотичних лікарських засобів, рекомендується дотримуватись обережності при лікуванні пацієнтів із судомними розладами в анамнезі. (див. розділ «Побічні реакції»).

Злоякісний нейролептичний синдром

Злоякісний нейролептичний синдром був асоційований із лікуванням антипсихотичними лікарськими засобами, включаючи кветіапін. Клінічні прояви включають гіпертермію, зміни психічного статусу, м’язову ригідність, вегетативну нестабільність та підвищення рівня креатинфосфокінази. У цьому випадку слід припинити застосування кветіапіну та провести відповідне медикаментозне лікування.

Серотоніновий синдром

Одночасне застосування кветіапіну й інших серотонінергічних лікарських засобів, таких як інгібітори моноамінооксидази (МАО), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину (СІЗЗСіН) 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 у разі підвищення дози. Симптомами серотонінового синдрому можуть бути зміни психічного стану, нестабільність вегетативної нервової системи, нервово-м’язові порушення та/або шлунково-кишкові симптоми.

Якщо з’явилася підозра на серотоніновий синдром, слід розглянути зниження дози або припинення терапії залежно від тяжкості симптомів.

Тяжка нейтропенія та агранулоцитоз

Тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів < 0,5 × 10^9/л) спостерігалася в клінічних дослідженнях кветіапіну. Більшість випадків тяжкої нейтропенії виникали протягом двох місяців після початку лікування кветіапіном. Чіткої залежності від дози не було встановлено. Протягом постмаркетингового періоду деякі випадки були летальними. Серед факторів ризику виділяють попередню наявність у пацієнта зниженої кількості лейкоцитів та наявність в анамнезі пацієнта випадку нейтропенії, спричиненої будь-яким лікарським засобом. Проте деякі випадки спостерігалися у пацієнтів без попередньо наявних факторів ризику. При кількості нейтрофілів < 1 × 10^9/л лікування кветіапіном потрібно припинити. Надалі слід спостерігати за симптомами інфекції та визначити кількість нейтрофілів (поки кількість не буде перевищувати 1,5 × 10^9/л).

Слід розглянути можливість виникнення нейтропенії у пацієнтів із наявною інфекцією та гарячкою, особливо у разі відсутності очевидних чинників захворювання, зокрема гарячкою нез'ясованого генезу, та застосувати відповідні клінічні заходи.

Необхідно порадити пацієнтам негайно повідомляти про появу ознак/симптомів, що вказують на агранулоцитоз або інфекцію (таких як гарячка, слабкість, загальмованість або біль у горлі) у будь-який період лікування кветіапіном. Таким пацієнтам необхідно своєчасно проводити визначення кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів (АКН), особливо у разі відсутності сприятливих факторів.

Антихолінергічний (мускариновий) синдром

Норкветіапін, активний метаболіт кветіапіну, має помірну або високу спорідненість до декількох підтипів мускаринових рецепторів, що може пояснювати антихолінергічний (мускариновий) синдром. Це сприяє виникненню побічних реакцій, що відображає антихолінергічні ефекти при одночасному застосуванні кветіапіну та інших лікарських засобів, що мають антихолінергічні ефекти в умовах передозування. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують ліки з антихолінергічним (мускариновим) ефектом.

Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам із наявним діагнозом або анамнезом затримки сечовипускання, клінічно значущою гіпертрофією простати, кишковою непрохідністю або пов'язаними з цим станами, підвищеним внутрішньоочним тиском або закритокутовою глаукомою.

Супутнє застосування індукторів ферментів печінки

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

Одночасне застосування кветіапіну та сильного індуктора печінкового ферменту, такого як карбамазепін або фенітоїн, суттєво знижує концентрацію кветіапіну у плазмі крові, що може впливати на ефективність терапії кветіапіном. У пацієнтів, які отримують індуктор печінкового ферменту, лікування кветіапіном слід розпочинати лише за умови, що, на думку лікаря, користь від призначення кветіапіну переважає ризики відміни індуктора печінкового ферменту. Важливо проводити будь-яку заміну індуктора поступово і у разі потреби замінити його лікарським засобом, який не має індукуючого впливу на ферменти печінки (наприклад, вальпроатом натрію).

Збільшення маси тіла

Повідомляли про збільшення маси тіла у пацієнтів, які лікувалися кветіапіном, що слід контролювати та коригувати з огляду на клінічну доцільність відповідно до рекомендацій щодо

застосування антипсихотичних лікарських засобів.

Гіперглікемія

У рідкісних випадках повідомляли про появу гіперглікемії та/або розвиток чи загострення цукрового діабету, який іноді супроводжувався кетоацидозом або комою, включаючи декілька летальних випадків. У деяких випадках ці явища виникали у пацієнтів зі збільшеною масою тіла, що могло бути сприятливим чинником. Бажано проводити відповідний клінічний моніторинг відповідно до рекомендацій щодо застосування антипсихотичних лікарських засобів. За пацієнтами, яких лікують будь-якими антипсихотичними засобами, включаючи кветіапін, потрібно спостерігати для виявлення можливих ознак і симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість), а пацієнти, хворі на цукровий діабет, або з наявними факторами ризику виникнення цукрового діабету повинні регулярно обстежуватися стосовно рівня глюкози в крові. Слід регулярно контролювати масу тіла.

Ліпіди

Підвищення рівнів тригліцеридів, ЛПНЩ та загального холестерину, а також зниження рівня холестерину ЛПВЩ спостерігалися в клінічних дослідженнях кветіапіну. Зміни рівня ліпідів слід коригувати з огляду на клінічну доцільність.

Збільшення інтервалу QT

У ході клінічних досліджень застосування кветіапіну відповідно до інструкції не супроводжувалося стійким збільшенням абсолютної величини інтервалу QT. У постмаркетинговий період спостерігалося подовження інтервалу QT при застосуванні кветіапіну у терапевтичних дозах та при передозуванні. Як і інші антипсихотичні лікарські засоби, кветіапін слід з обережністю призначати пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями або подовженням інтервалу QT в сімейному анамнезі. Також слід проявляти обережність при призначенні кветіапіну з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, з нейролептиками, особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом подовження інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією або гіпомагніємією (див. розділ «Взаємодії з іншими лікарськими засобами та інші взаємодій»).

Кардіоміопатія та міокардит

При проведенні клінічних досліджень, а також протягом післяреєстраційного періоду були повідомлення про кардіоміопатію і міокардит, проте причинно-наслідковий зв’язок з кветіапіном не встановлено (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів із підозрою на кардіоміопатію або міокардит слід розглянути питання про припинення лікування кветіапіном.

Важкі шкірні небажані реакції

У зв’язку з лікуванням кветіапіном були повідомлення про дуже рідкісні випадки тяжких шкірних побічних реакцій з боку шкіри (SCAR), в тому числі синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), мультиформна еритема та шкірні реакції, що супроводжуються еозинофілією та системними проявами (DRESS), які можуть нести загрозу життю або мати летальний наслідок.

SCAR зазвичай проявляються як поєднання таких симптомів: обширний шкірний висип або

ексфоліативний дерматит, гарячка, лімфаденопатія та можлива еозинофілія чи нейтрофілія. Більшість із цих реакцій виникали протягом 4 тижнів після початку терапії кветіапіном, деякі реакції DRESS – протягом 6 тижнів після початку терапії кветіапіном. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на такі важкі шкірні реакції, слід негайно скасувати прийом кветіапіну та розглянути альтернативне лікування.

Відміна лікування

При різкому припиненні прийому кветіапіну можуть виникати гострі симптоми відміни, такі як безсоння, нудота, головний біль, діарея, блювання, запаморочення та дратівливість. Тому рекомендована поступова відміна прийому лікарського засобу протягом періоду щонайменше одного або двох тижнів (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку із психозом, пов'язаним із деменцією

Кветіапін не схвалений як засіб для лікування пацієнтів із психозом, пов'язаним із деменцією. При застосуванні деяких атипових антипсихотичних засобів спостерігалося збільшення ризику розвитку цереброваскулярних побічних явищ приблизно в 3 рази. Механізм такого збільшення ризику залишається невідомим. При застосуванні інших антипсихотичних засобів або іншим групам пацієнтів не можна виключити збільшення такого ризику. Пацієнтам із чинниками ризику розвитку інсульту кветіапін потрібно застосовувати з обережністю.

За даними метааналізу атипових антипсихотиків відомо, що пацієнти літнього віку, які страждають на психоз, пов'язаний з деменцією, становлять групу підвищеного ризику летального наслідку порівняно з групою плацебо. Проте за даними двох 10-тижневих плацебо-контрольованих досліджень кветіапіну у тієї ж категорії пацієнтів (n=710; середній вік 83 роки; діапазон 56–99 років) летальність серед пацієнтів, які лікувалися кветіапіном, становила 5,5 % проти 3,2 % у групі плацебо. Летальність пацієнтів під час досліджень була з різних причин, що є очікуваними для цієї популяції пацієнтів. Ці дані не встановлюють причинно-наслідковий зв'язок між лікуванням кветіапіном та летальністю у літніх пацієнтів літнього віку із деменцією.

Пацієнти літнього віку з хворобою Паркінсона

Популяційне ретроспективне дослідження кветіапіну у лікуванні пацієнтів із ВДР показало підвищений ризик летального наслідку під час застосування кветіапіну у пацієнтів віком > 65 років. Ця асоціація була відсутня, коли пацієнти із паркінсонізмом були виключені з аналізу. Слід дотримуватися обережності у разі призначення кветіапіну цій групі пацієнтів.

Вплив на печінку

У разі появи жовтяниці застосування кветіапіну потрібно припинити.

Дисфагія

Повідомляли про випадки дисфагії при застосуванні кветіапіну. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам з ризиком аспіраційної пневмонії.

Запор та непрохідність кишечнику

Запор є фактором ризику розвитку кишкової непрохідності. При застосуванні кветіапіну були повідомлення про запори та кишкову непрохідність, а також летальні наслідки у пацієнтів із більшим ризиком кишкової непрохідності (включаючи тих пацієнтів, які отримують одночасно декілька лікарських засобів, що знижують перистальтику кишечнику, а також застосування

пацієнтам, які не можуть повідомляти про симптоми запору).

Слід вести ретельне спостереження за пацієнтами з порушенням перистальтики або кишковою непрохідністю з можливістю надати невідкладну медичну 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 вжити запобіжних заходів.

Панкреатит

Повідомляли 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, вживання алкоголю.

Додаткова інформація

Дані щодо застосування кветіапіну у поєднанні з дивалпроексом натрію або літієм при гострих маніакальних епізодах помірного та тяжкого ступеня обмежені; проте таке комбіноване лікування добре переносилось. Ці дані показали адитивний ефект на третьому тижні лікування.

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 наркотичними речовинами.

Важлива інформація про допоміжні речовини

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушенням мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Також лікарський засіб містить барвник жовтий захід FCF (Е 110), що може спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

І триместр

Помірна кількість опублікованих даних про вагітних жінок, які проходили лікування кветіапіном (від 300 до 1000 випадків), зокрема поодинокі повідомлення про індивідуальні реакції та деякі спостережні дослідження, не свідчать про підвищений ризик вад розвитку після застосування кветіапіну. Однак, спираючись на всі наявні дані, не можна зробити остаточного висновку. Тому у період вагітності лікарський засіб можна призначати лише, якщо очікувана користь виправдовує потенційний ризик.

III триместр

Новонароджені, матері яких у III триместрі приймали антипсихотичні лікарські засоби (у тому числі кветіапін), мають ризик виникнення побічних реакцій, включаючи екстрапірамідні симптоми та/або симптоми відміни, що можуть змінюватися за рівнем тяжкості та тривалістю після пологів. Були повідомлення про збудження, артеріальну гіпертензію, гіпотензію, тремор, сонливість, розлади дихання або розлади харчування. Тому новонароджені повинні перебувати під ретельним наглядом.

Період годування груддю

Є обмежені дані з опублікованих звітів, що кветіапін проникає у грудне молоко людини, однак дана інформація суперечлива. Через відсутність достовірних даних рішення про припиненння годування груддю або припинення терапії кветіапіном слід приймати з урахуванням користі від грудного годування для дитини та користі терапії для жінки.

Фертильність

Вплив кветіапіну на фертильність людини не оцінювали. Спостерігалися ефекти, пов’язані з підвищенням рівня пролактину у щурів, однак вони не мають прямого стосунку до організму людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

З огляду на те, що кветіапін переважно діє на ЦНС, лікарський засіб 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

Лікарський засіб можна застосовувати незалежно від вживання їжі.

Для лікування шизофренії

Лікарський засіб Кветіапін-Дарниця слід застосовувати два рази на добу. *Загальна добова доза* для перших чотирьох днів лікування становить 50 мг у перший день, 100 мг у другий день, 200 мг – третій день та 300 мг – четвертий день. Починаючи з четвертого дня, дозу слід коригувати у рамках діапазону ефективних доз – від 300 мг/добу до 450 мг/добу. Залежно від клінічної відповіді і переносимості пацієнта доза може бути скорегована у діапазоні від 150 мг/добу до 750 мг/добу.

Для лікування помірних і тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі

Лікарський засіб Кветіапін-Дарниця слід застосовувати два рази на добу. *Загальна добова доза* для перших чотирьох днів лікування становить 100 мг у перший день, 200 мг у другий день, 300 мг – третій день та 400 мг – четвертий день. Корегування дози до 800 мг/добу до шостого дня слід проводити з кроком не більше 200 мг/добу.

Дозу лікарського засобу можна коригувати у межах діапазону доз від 200 мг до 800 мг/добу, залежно від клінічної відповіді і переносимості кожного окремого пацієнта. Діапазон ефективних доз становить від 400 мг до 800 мг/добу.

Для лікування великих депресивних епізодів при біполярному розладі

Лікарський засіб Кветіапін-Дарниця слід застосовувати один раз на добу перед сном. Загальна добова доза для перших чотирьох днів лікування становить 50 мг (в 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 спостерігалося додаткової переваги в групі застосування 600 мг порівняно з групою 300 мг. Доза 600 мг може бути ефективною для окремих пацієнтів. Дози вище 300 мг повинен призначати лікар із досвідом лікування біполярного розладу. Згідно з клінічними дослідженнями, для окремих пацієнтів у разі виникнення проблем, пов’язаних із непереносимістю лікарського засобу, слід розглянути питання про зниження дози до мінімальної – 200 мг.

Для профілактики рецидиву захворювання у пацієнтів із біполярним розладом, у яких маніакальні або депресивні епізоди піддавалися лікуванню кветіапіном

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 лікарським засобом у тій самій призначеній дозі. Дозу Кветіапіну-Дарниця можна коригувати у межах діапазону доз від 300 мг до 800 мг/добу, залежно від клінічної відповіді і переносимості кожного окремого пацієнта. Важливо, щоб для підтримувальної терапії застосовували найнижчі ефективні дози.

Пацієнти літнього віку

Як і інші антипсихотичні засоби, лікарський засіб Кветіапін-Дарниця слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку, особливо в період підбору початкової дози. Може бути потрібне більш повільне титрування дози лікарського засобу, а добова терапевтична доза може бути нижчою, ніж та, яку застосовують молодшим пацієнтам, залежно від клінічної відповіді та переносимості пацієнта. Середній плазмовий кліренс кветіапіну був на 30–50 % нижчим у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами.

Безпека та ефективність застосування пацієнтам віком від 65 років з депресивними епізодами в рамках біполярного розладу не досліджувалися. Пацієнтам літнього віку слід починати з дози 50 мг на добу. Дозу можна збільшувати на 50 мг/добу до досягнення ефективної дози залежно від клінічної відповіді та переносимості у конкретного пацієнта. У пацієнтів літнього віку з епізодами великого депресивного розладу дозування слід починати з 50 мг/добу на 1–3 дні, збільшуючи до 100 мг/добу на 4-й день та до 150 мг/добу на 8-й день. Слід використовувати найнижчу ефективну дозу, починаючи з 50 мг. При необхідності збільшення дози до 300 мг на добу, виходячи з індивідуальної оцінки стану пацієнта, це слід робити не раніше 22-го дня лікування.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Немає необхідності у коригуванні дози для пацієнтів з порушенням функції нирок.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Кветіапін активно метаболізується печінкою. Отже, лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із відомими порушеннями функції печінки, особливо в період підбору початкової дози. Лікування пацієнтів із порушенням функції печінки слід розпочинати з 25 мг/добу. Дозу потрібно збільшувати кожен день з кроком 25–50 мг/добу до досягнення ефективної дози залежно від клінічної відповіді та переносимості у конкретного пацієнта.

Діти

Даних щодо безпеки та ефективності кветіапіну, які свідчили б на користь застосування лікарського засобу дітям та підліткам віком до 18 років, недостатньо, тому кветіапін не слід застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування

Симптоми

Ознаки та симптоми передозування, про які повідомляли, були наслідком посилення відомих фармакологічних ефектів діючої речовини, таких як сонливість та седація, тахікардія, артеріальна гіпотензія та антихолінергічні ефекти. Передозування може призводити до подовження інтервалу QT, судом, епілептичного статусу, рабдоміолізу, пригнічення дихання, затримки сечовипускання, сплутаності свідомості, марення та/або збудження, коми та летального наслідку. Пацієнти з раніше наявним тяжким серцево-судинним захворюванням можуть знаходитися в групі підвищеного ризику появи ефектів передозування (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування

Специфічного антидоту немає.

У разі тяжких ознак передозування слід розглянути необхідність застосування 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.

На основі опублікованих літературних даних пацієнтів із маренням і збудженням, а також чіткими проявами антихолінергічного синдрому можна лікувати фізостигміном у дозі 1–2 мг під постійним ЕКГ-моніторингом. Це не є рекомендацією для стандартного лікування через можливий негативний вплив фізостигміну на серцеву провідність. Фізостигмін можна використовувати лише у разі відсутності ЕКГ-порушень. Не слід застосовувати фізостигмін при порушеннях ритму, блокадах серця будь-якого ступеня або розширенні комплексу QRS.

У разі стійкої артеріальної гіпотензії при передозуванні кветіапіну слід застосовувати відповідні заходи, такі як внутрішньовенне введення рідини та/або симпатоміметики (слід уникати застосування адреналіну і допаміну, оскільки стимуляція бета-адренорецепторів може поглибити гіпотонію в умовах блокування альфа-адренорецепторів, спричиненого кветіапіном).

Оскільки профілактику абсорбції при передозуванні не вивчали, слід враховувати необхідність промивання шлунка, яке, за можливості, слід провести протягом 1 години після застосування лікарського засобу (після інтубації, якщо пацієнт знепритомнів), а також застосування

активованого вугілля разом із проносним засобом.

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

Повідомляли про формування сторонніх тіл у шлунку при передозуванні кветіапіном пролонгованої дії, та рекомендована відповідна діагностична візуалізація для визначення тактики подальшого ведення пацієнта.

У деяких випадках успішно проводили ендоскопічне видалення фармакобезоару.

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

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 (переважно холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності ХсЛПВЩ) у сироватці крові, збільшення маси тіла, зменшення рівня гемоглобіну та екстрапірамідні симптоми.

Як і стосовно інших антипсихотичних засобів, застосування кветіапіну супроводжувалося збільшенням маси тіла, синкопе, злоякісним нейролептичним синдромом, лейкопенією і периферичними набряками.

Усі побічні реакції приведено за системою класів та органів і залежно від частоти повідомлень: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100), рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними).

З боку органів зору: часто – нечіткість зору.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – задишка[23]; нечасто – риніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – сухість у роті; часто – запор, диспепсія, блювання[25]; нечасто – дисфагія[7]; рідко – панкреатит[1], кишкова непрохідність, заворот кишок.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: часто – збільшення рівня трансаміназ (аланінамінотрансфераза[3], гамма-глутамілтрансфераза[3]); нечасто – збільшення рівня аспартатамінотрансферази[3]; рідко – жовтяниця[5], гепатит.

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто – затримка сечовипускання.

З боку ендокринної системи: часто – гіперпролактинемія[15], зниження загального Т4[24], зниження вільного Т4[24], зниження загального Т3[24], підвищення ТТГ[24]; нечасто – зменшення вільного Т3[25], гіпотиреоз; гіпотиреоїдизм[21]; дуже рідко – порушення секреції антидіуретичного

гормону.

З боку обміну речовин, метаболізму: дуже часто – підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові[10,30], підвищення загального холестерину (особливо холестерину ЛПНЩ)[11,30], зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності[7,30], збільшення маси тіла[8,30]; часто – підвищення апетиту, збільшення рівня глюкози до величин, характерних для гіперглікемії[6,30]; нечасто – гіпонатріємія[19], цукровий діабет[1,5], загострення діабету; рідко – метаболічний синдром[29].

З боку нервової системи: дуже часто – запаморочення[4,16], сонливість[2,16], головний біль, екстрапірамідні симптоми[1,21]; часто – дизартрія; нечасто – судоми[1], синдром неспокійних ніг, пізня дискінезія[1,5], синкопе[,16].

З боку психіки: часто – незвичайні сни, нічні кошмари, суїцидальні думки та поведінка[20]; рідко – сомнамбулізм і пов’язані з ним явища, такі як розмови уві сні та розлади харчової поведінки у сні.

З боку серцево-судинної системи: часто – тахікардія[4], посилене серцебиття[23], ортостатична гіпотензія[4,16]; нечасто – подовження інтервалу QT[1,12,18], брадикардія[32]; дуже рідко – венозна тромбоемболія[1]; частота невідома – інсульт[33], кардіоміопатія та міокардит.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже часто – зниження гемоглобіну[22]; часто – лейкопенія[1,28], зниження кількості нейтрофілів, підвищення рівня еозинофілів[27]; нечасто – тромбоцитопенія, анемія, зниження кількості тромбоцитів[13]; рідко – агранулоцитоз[26]; частота невідома – нейтропенія[1].

З боку імунної системи: нечасто – гіперчутливість (включаючи алергічні реакції шкіри); дуже рідко – анафілактична реакція[5].

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже рідко – ангіоневротичний набряк[5], синдром Стівенса-Джонсона[5]; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, шкірні реакції, що супроводжуються еозинофілією та системними проявами (DRESS), шкірний васкуліт.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: дуже рідко – рабдоміоліз.

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

Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани: частота невідома – синдром відміни лікарського засобу у новонароджених[31].

Загальні розлади: дуже часто – симптоми відміни[1,9]; часто – легка астенія, периферичні набряки, дратівливість, гіпертермія; дуже рідко – злоякісний нейролептичний синдром[1], гіпотермія.

Лабораторні показники: рідко – підвищення рівня креатинфосфокінази[7].

Примітки:

1 – див. розділ «Особливості застосування».

2 – сонливість може виникати протягом перших 2-х тижнів лікування і зазвичай зникає при продовженні застосування кветіапіну.

3 – безсимптомне підвищення (зсув від норми до > 3 × ВМН у будь-який час) рівнів трансаміназ у сироватці крові (АЛТ, АСТ) або рівнів гамма-ГТ спостерігалося у деяких пацієнтів при застосуванні кветіапіну. Ці підвищення зазвичай були оборотними при продовженні лікування кветіапіном.

4 – як і інші антипсихотичні лікарські засоби, що блокують α1-адренергічні рецептори, кветіапін часто може спричиняти ортостатичну гіпотензію, що супроводжується синкопе, тахікардією та у деяких пацієнтів − непритомністю, особливо в період підбору початкової дози (див. розділ «Особливості застосування»).

5− підрахунок частоти цих побічних реакцій проводили лише з постмаркетингових даних застосування кветіапіну у лікарській формі зі швидким вивільненням.

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

7 – зростання частоти виникнення дисфагії при застосуванні кветіапіну порівняно з плацебо спостерігалося 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 після припинення лікування.

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

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

12 – див. текст нижче.

13 – тромбоцити ≤ 100 × 10^9/л щонайменше 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 пмоль/л) чоловіки;
> 30 мкг/л (> 1304,34 пмоль/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 QT_C 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 – про випадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки повідомляли під час терапії кветіапіном або одразу після припинення лікування лікарським засобом (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

21 – див. розділ «Фармакологічні властивості».

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, які лікувалися кветіапіном, в усіх дослідженнях, включаючи відкриті додаткові дослідження. Для цих пацієнтів середнє максимальне зниження гемоглобіну у будь-який час становило -1,50 г/дл.

23 – повідомлення про ці реакції часто траплялися на тлі тахікардії, запаморочення, ортостатичної гіпотензії та/або супутніх 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 × НМН (пмоль/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 ≥ 1,5 × 10^9/л від базового до < 0,5 × 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 × 10^9/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 ≤ 3 × 10^9/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 спостерігалося погіршення більше одного з метаболічних факторів: маси тіла, рівня глюкози та ліпідів у крові.

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.

Були повідомлення про випадки подовження інтервалу QT, шлуночкових аритмій, раптового нез’ясованого летального наслідку, зупинки серця та аритмії типу «torsades de pointes» на тлі застосування нейролептиків, що вважаються специфічними для цього класу лікарських засобів.

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

Пацієнти дитячого віку

Зазначені побічні реакції, які спостерігалися у дорослих, можуть бути і у дітей. Побічні реакції з вищою частотою виникнення у цій віковій групі пацієнтів або які не спостерігали у дорослих пацієнтів.

З боку ендокринної системи: дуже часто – підвищення рівня пролактину[1].

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

З боку нервової системи: дуже часто – екстрапірамідні симптоми[3]; часто – синкопе.

Судинні порушення: дуже часто – підвищення артеріального тиску[2].

З боку дихальної системи: часто – риніт.

З боку травної системи: дуже часто – блювання.

Загальні розлади: часто – дратівливість[3].

Примітки:

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

2 – на основі відхилення вище клінічно значущих меж (на основі критеріїв Національного інституту охорони здоров'я) 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 – частота відповідає такій, що спостерігалася у дорослих, але дратівливість може бути пов'язана з різними клінічними проявами у дітей та підлітків порівняно з дорослими.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають 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/або 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 при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

Дженефарм С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

18 Км Мерезонос Авеню, Палліні, 153 51, Греція.

Заявник

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.