ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Кетилепт® РЕТАРД
(KETILEPT® RETARD)

Склад:

діюча речовина: кветіапін;

1 таблетка, вкрита оболонкою, пролонгованої дії містить 57,56 мг, 172,680 мг, 230,24 мг, 345,36 мг або 460,48 мг кветіапіну фумарату (що відповідає 50 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг або 400 мг кветіапіну);

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

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості:

50 мг: білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, з гравіруванням числа «50» на одному боці;

150 мг: білі або майже білі, продовгуваті, двоопуклі таблетки, з гравіруванням числа «150» на одному боці;

200 мг: білі або майже білі, продовгуваті, двоопуклі таблетки, з гравіруванням числа «200» на одному боці;

300 мг: білі або майже білі, продовгуваті, двоопуклі таблетки, з гравіруванням числа «300» на одному боці;

400 мг: білі або майже білі, овальні, двоопуклі таблетки, з гравіруванням числа «400» на одному боці.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кветіапін є атиповим антипсихотичним лікарським засобом. Кветіапін та його активний плазмовий метаболіт норкветіапін взаємодіють з багатьма нейротрансмітерними рецепторами. Кветіапін та норкветіапін проявляють спорідненість із серотоніновими ($5HT_2$) та допаміновими D_1- та D_2-рецепторами головного мозку. Саме ця комбінація рецепторного антагонізму з більшою селективністю до $5HT_2$ ніж, до рецепторів D_2, вважається такою, що сприяє клінічним антипсихотичним ефектам та низькій схильності до екстрапірамідних побічних симптомів при застосуванні лікарського засобу Кетилепт® Ретард порівняно з типовими антипсихотичними препаратами.

Кветіапін не має спорідненості із переносником норадреналіну і має низьку спорідненість із серотоніновими $5HT_1A$-рецепторами, в той час як норкветіапін має високу спорідненість із обома субстанціями. Інгібування норкветіапіном, а також часткова агоністична дія на $5HT_1A$-рецептори може сприяти терапевтичній ефективності лікарського засобу Кетилепт® Ретард як антидепресанта. Кветіапін і норкветіапін мають високу спорідненість із гістамінергічними рецепторами і альфа$_1$-адренорецепторами і помірну спорідненість з альфа$_2$-адренорецепторами. Кветіапін також має низьку спорідненість або не має спорідненості із мускариновими рецепторами, тоді як норкветіапін має помірну або високу спорідненість із декількома підтипами мускаринових рецепторів.

Фармакодинамічні ефекти. 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.

Абсорбція

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

Фармакокінетика кветіапіну та норкветіапіну є лінійною і пропорційна до доз до 800 мг включно при застосуванні 1 раз на добу. При порівнянні однакових загальних добових доз лікарського засобу Кетилепт® Ретард, що приймали 1 раз на добу, і кветіапіну негайного вивільнення (кветіапіну фумарат негайного вивільнення), який приймали двічі на добу, площа під кривою «концентрація — час» (AUC) була однакова, але максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) була на 13 % нижчою у стані рівноваги. При порівнянні лікарського засобу Кетилепт® Ретард із кветіапіном негайного вивільнення AUC метаболіту норкветіапіну була нижчою на 18 %.

У ході дослідження, в якому вивчали вплив їжі на біодоступність кветіапіну, було встановлено, що продукти з високим вмістом жирів спричиняють статистично значуще підвищення C_{max} та AUC лікарського засобу Кетилепт® Ретард приблизно на 50 % та 20 % відповідно. Не можна виключити, що вплив їжі з високим вмістом жирів на біодоступність лікарського препарату

може бути вищим. Легка їжа не має значного впливу на C_{max} та AUC кветіапіну. Кетилепт® Ретард рекомендовано приймати один раз на добу щонайменше за годину до їди.

Розподіл

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

Метаболізм

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

Виведення

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

У людини із сечею виводиться менше 5 % загальної радіоактивності середньої молярної фракції дози вільного кветіапіну та активного метаболіту норкветіапіну.

Особливі популяції.

Стать

Фармакокінетика кветіапіну у жінок і чоловіків не відрізняється.

Особи літнього віку

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

Порушення ниркової функції

Середній плазмовий кліренс кветіапіну у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв/1,73м^2) був зниженим приблизно на 25 %, проте індивідуальні показники кліренсу знаходяться в межах, характерних для здорових осіб.

Порушення печінкової функції

Середній плазмовий кліренс кветіапіну знижується приблизно на 25 % у пацієнтів із 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 потребуватися коригування дози.

Клінічні характеристики.

Показання.

Кетилепт® Ретард показаний для лікування:

· шизофренії, включаючи профілактику виникнення рецидиву у пацієнтів зі стабільним перебігом шизофренії, які отримували підтримувальну терапію кветіапіном;

· біполярного розладу, зокрема:

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

- для лікування тяжких депресивних епізодів при біполярному розладі;

- для профілактики рецидиву захворювання у пацієнтів з біполярним розладом, у пацієнтів з маніакальними або депресивними епізодами, при яких кветіапін є ефективним;

· як додаткова терапія при тяжких депресивних епізодах у пацієнтів з тяжким депресивним розладом (ТДР), у яких зафіксовано субоптимальну відповідь на монотерапію антидепресантами. До початку терапії лікарю необхідно ретельно вивчити профіль безпеки препарату Кетилепт® Ретард.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента лікарського засобу. Протипоказане одночасне застосування інгібіторів цитохрому Р450 3А4, таких як інгібітори ВІЛ-протеази, азольні протигрибкові препарати, еритроміцин, кларитроміцин і нефазодон.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Зважаючи на те, що кветіапін у першу чергу діє на центральну нервову систему, Кетилепт® Ретард слід з обережністю застосовувати у комбінації з іншими препаратами, що мають подібну дію, та з алкоголем.

Кветіапін потрібно обережно застосовувати разом із серотонінергічними лікарськими засобами, такими як інгібітори моноамінооксидази (МАО), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), селективні 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»).

Цитохром Р450 (CYP) 3А4 є ферментом, що головним чином відповідає за метаболізм кветіапіну. При дослідженні взаємодії у здорових добровольців супутнє застосування кветіапіну (25 мг) з кетоконазолом (інгібітором CYP 3A4) спричиняло підвищення AUC кветіапіну в 5–8 разів. Таким чином, супутнє застосування кветіапіну з інгібіторами CYP 3A4 протипоказане. Також не рекомендується вживати грейпфрутовий сік протягом періоду лікування кветіапіном.

Під час дослідження багаторазового застосування дози з метою оцінки фармакокінетики кветіапіну, який призначали до та під час лікування карбамазепіном (індуктором печінкового ферменту), супутнє застосування карбамазепіну суттєво підвищувало кліренс кветіапіну. Це підвищення кліренсу знижувало системну експозицію кветіапіну (що вимірювалося за площею AUC) до рівня, який становив у середньому 13 % від експозиції під час застосування самого кветіапіну, хоча у деяких пацієнтів спостерігався більший ефект. Внаслідок цієї взаємодії можуть утворюватися нижчі концентрації у плазмі крові, що може вплинути на ефективність

терапії лікарським засобом Кетилепт® Ретард.

Супутнє застосування кветіапіну та фенітоїну (ще одного індуктора мікросомального ферменту) спричиняло підвищення кліренсу кветіапіну приблизно на 450 %. Розпочинати терапію лікарським засобом Кетилепт® Ретард пацієнтам, які одержують індуктор печінкового ферменту, можна лише у тому випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування лікарського засобу Кетилепт® Ретард переважає ризики, пов'язані з відміною індуктора печінкового ферменту. Важливо, що будь-які зміни у прийомі індуктора мають бути поступовими. Якщо необхідно, його слід замінити неіндуктором (наприклад, натрію вальпроатом) (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 спричиняло підвищення кліренсу кветіапіну приблизно на 70 %.

При одночасному застосуванні з циметидином фармакокінетика кветіапіну не змінювалась.

Фармакокінетика літію не змінювалася при його одночасному застосуванні з кветіапіном.

Під час досліджень при порівнянні комбінації літію з лікарським засобом Кетилепт® Ретард і плацебо з лікарським засобом Кетилепт® Ретард у дорослих пацієнтів, які страждали на гостру манію, підвищення частоти випадків виникнення екстрапірамідних явищ (особливо тремору), сонливості та збільшення маси тіла спостерігали у групі з літію порівняно з групою з плацебо.

У фармакокінетиці натрію вальпроату та кветіапіну не відзначалося клінічно значущих змін при їх одночасному застосуванні. 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 серцево-судинними препаратами не проводилися.

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

Довготривала ефективність та безпека супутньої терапії для пацієнтів з ТДР не оцінювались, проте вивчались довготривала ефективність і безпека монотерапії препаратом для дорослих пацієнтів.

Діти

Кетилепт® Ретард не рекомендується для застосування дітям через відсутність даних, що свідчили б на користь його застосування цій віковій групі. Дані клінічних досліджень 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 та екстрапірамідні симптоми), а також виявлено одне явище, що раніше не спостерігалось у ході досліджень з участю дорослих пацієнтів (підвищення артеріального тиску). Крім цього, у дітей і підлітків спостерігалися зміни показників функції щитовидної залози.

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

Під час плацебоконтрольованих клінічних досліджень застосування кветіапіну пацієнтам дитячого та підліткового віку супроводжувалося підвищеною частотою екстрапірамідних симптомів (ЕПС) у пацієнтів, яких лікували з приводу шизофренії та біполярної манії (див. розділ «Побічні реакції»).

Суїцид / суїцидальні думки або клінічне погіршення

Депресія при біполярному розладі асоційована з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних думок, самоушкоджень і суїциду (явищ, 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 появи такого покращення. Згідно з загальним клінічним досвідом, ризик суїциду зростає на ранніх етапах покращення.

Крім того, необхідно враховувати потенційний ризик виникнення явищ, пов’язаних із суїцидом, після різкого припинення лікування кветіапіном.

Інші психічні захворювання, з приводу яких призначається Кетилепт® Ретард, також асоціюються з підвищеним ризиком пов’язаних із суїцидом явищ. Крім того, ці захворювання можуть протікати одночасно з депресивними епізодами.

При лікуванні пацієнтів з іншими психічними розладами слід проводити такі самі запобіжні заходи, як при лікуванні пацієнтів з тяжкими депресивними епізодами.

Пацієнти, в анамнезі яких спостерігалися явища, пов’язані з суїцидом, або які демонструють значний рівень суїцидального мислення до початку терапії, мають вищий ризик виникнення суїцидних думок або спроби суїциду та повинні знаходитися під ретельним наглядом протягом лікування. Існує підвищений ризик виникнення суїцидальної поведінки у пацієнтів віком до 25 років. Ретельне спостереження за пацієнтами, зокрема тими, хто має високий ризик, повинно супроводжуватися медикаментозною терапією, особливо на початку лікування і при подальших змінах дози. Пацієнтів (та їхніх доглядачів) потрібно попередити про необхідність моніторингу щодо клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та змін у поведінці і негайного звернення за медичною допомогою при появі

симптомів.

Повідомлялося, що у пацієнтів віком до 25 років з тяжкими депресивними епізодами при біполярних розладах, яких лікували кветіапіном, спостерігається підвищений ризик виникнення явищ, пов'язаних із суїцидом. Також ризик виникнення явищ, що пов'язані з суїцидом, існує у пацієнтів з ТДР віком до 25 років, що приймали кветіапін.

Сонливість

Лікування кветіапіном асоційоване з сонливістю і подібними симптомами, такими як седація. У ході клінічних досліджень лікування пацієнтів з біполярною депресією такі симптоми виникали, як правило, протягом перших 3 днів лікування і були переважно легкими чи помірними за інтенсивністю. Пацієнтам з біполярною депресією та пацієнтам з депресивними епізодами при ТДР, у яких виникає сонливість, може потребуватися спостереження протягом 2 тижнів після появи сонливості чи до того часу, поки зникнуть симптоми, або припинення лікування.

Ортостатична гіпотензія

Лікування кветіапіном супроводжувалось ортостатичною гіпотензією та супутнім запамороченням, які подібно до сонливості зазвичай виникають під час періоду титрування 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.

Серцево-судинні захворювання

Кетилепт® Ретард слід з обережністю застосовувати пацієнтам із серцево-судинними та цереброваскулярними захворюваннями або іншими станами, що можуть призвести до артеріальної гіпотензії. Кветіапін може спричиняти ортостатичну гіпотензію, особливо на початку титрування дози, тому у таких випадках необхідне зниження дози або більш тривале її титрування.

Синдром апное уві сні

Повідомляли про наявність синдрому апное уві сні у пацієнтів, що приймали кветіапін. Слід застосовувати з обережністю кветіапін пацієнтам, які одночасно приймають депресанти центральної нервової системи і які мають в анамнезі або знаходяться у групі ризику розвитку апное уві сні. Це, зокрема, пацієнти з надмірною масою тіла / ожирінням і пацієнти чоловічої статі.

Кардіоміопатія та міокардит

Про кардіоміопатію та міокардит повідомлялося в клінічних дослідженнях і під час післяреєстраційного дослідження (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо є підозра на кардіоміопатію або міокардит у пацієнта, слід розглянути питання про припинення лікування кветіапіном.

Судоми

В ході досліджень не було різниці між частотою виникнення судом у пацієнтів, які приймали

кветіапін, та пацієнтів із групи плацебо. Як і при лікуванні іншими антипсихотичними препаратами, рекомендується з обережністю призначати препарат пацієнтам із судомами в анамнезі.

Екстрапірамідні симптоми

Застосування кветіапіну асоціюється зі зростанням частоти виникнення екстрапірамідних симптомів (ЕПС) порівняно з плацебо у пацієнтів, які отримували лікування при епізодах великої депресії, пов'язаної з біполярним розладом та тяжким депресивним розладом.

Застосування кветіапіну асоціювалося з розвитком акатизії, що характеризувалася суб'єктивно неприємним чи таким, що спричинює дистрес, неспокоєм та потребою рухатись, що нерідко супроводжувалася нездатністю нерухомо сидіти чи стояти. Ці явища частіше спостерігаються протягом перших кількох тижнів лікування. Збільшення дози для пацієнтів, у яких розвиваються такі симптоми, може їм зашкодити.

Серотоніновий синдром

Одночасне застосування лікарського засобу Кетилепт® Ретард і інших серотонінергічних препаратів, таких як інгібітори моноамінооксидази (МАО), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), селективні 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 препаратами є клінічно виправданим, рекомендується ретельне спостереження за пацієнтом, особливо на початку лікування та при підвищенні дози. Симптомами серотонінового синдрому можуть бути зміни психічного стану, нестабільність вегетативної нервової системи, нервово-м'язові порушення та/або шлунково-кишкові симптоми.

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

Тардитивна дискінезія

При появі симптомів тардитивної дискінезії слід розглянути необхідність зниження дози або припинення застосування лікарського засобу Кетилепт® Ретард. Симптоми тардитивної дискінезії можуть погіршуватися, і навіть виникати після припинення терапії.

Злоякісний нейролептичний синдром

Злоякісний нейролептичний синдром може бути пов'язаний з лікуванням антипсихотиками, включаючи кветіапін. Клінічні прояви включають гіпертермію, зміни психічного стану, ригідність м'язів, вегетативну нестабільність та підвищення рівня креатинфосфокінази. У такому випадку слід припинити застосування лікарського засобу Кетилепт® Ретард та розпочати відповідне лікування.

Тяжка нейтропенія і агранулоцитоз

Під час застосування кветіапіну спостерігалася (нечасто) тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів < $0,5 \times 10^9$/л). Зрідка повідомлялося про агранулоцитоз (тяжку нейтропенію з інфекцією) у пацієнтів, які отримували кветіапін, зокрема в постмаркетинговий період (у тому

числі летальні випадки). Більшість випадків тяжкої нейтропенії виникали у межах двох місяців від початку терапії кветіапіном. Явного зв'язку з дозою не було встановлено. Протягом постмаркетингового періоду нормалізація лейкопенії та/або нейтропенії відбувалася після припинення терапії кветіапіном. Серед факторів ризику виникнення нейтропенії — вже наявне зниження лейкоцитів та нейтропенія, спричинена лікарськими засобами, в анамнезі. Мали місце випадки агранулоцитозу у пацієнтів без факторів ризику. Слід зважати на можливість розвитку нейтропенії у пацієнтів з інфекцією, незважаючи на відсутність факторів ризику, а також у пацієнтів з лихоманкою нез'ясованого генезу та застосовувати відповідні клінічні заходи.

Рекомендовано припинити лікування кветіапіном при рівні нейтрофілів у крові < $1,0 \times 10^9$/л. Бажано спостерігати за станом пацієнтів на предмет появи симптомів інфекції та контролювати рівень нейтрофілів (поки вони не перевищать рівень < $1,5 \times 10^9$/л).

Взаємодії

Див. також розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій». Супутнє застосування кветіапіну з потужним індуктором печінкового ферменту, таким як карбамазепін або фенітоїн, суттєво знижує концентрацію кветіапіну у плазмі крові, що може зашкодити ефективності терапії кветіапіном. Лікування препаратом Кетилепт® Ретард пацієнтів, які отримують індуктор печінкового ферменту, можна розпочинати лише в тому випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування препарату Кетилепт® Ретард переважає ризики від відміни індуктора печінкового ферменту. Важливо, щоб будь-які зміни застосування індуктора відбувалися поступово. Якщо потрібно, слід замінити його на неіндуктор (наприклад натрію вальпроат).

Вплив на масу тіла

Під час лікування кветіапіном повідомлялося про збільшення маси тіла, яку при застосуванні антипсихотичних препаратів слід контролювати та клінічно корегувати.

Гіперглікемія

Зрідка спостерігалися гіперглікемія та/або розвиток або загострення цукрового діабету, які іноді були пов'язані з кетоацидозом чи комою, включаючи декілька випадків із летальними наслідками. У декількох випадках мало місце попереднє збільшення маси тіла, що могло сприяти таким ускладненням. Відповідний клінічний моніторинг бажано проводити згідно з чинними інструкціями щодо застосування антипсихотичних засобів. Пацієнти, які лікуються будь-якими антипсихотичними лікарськими засобами, в тому числі кветіапіном, повинні бути під наглядом щодо виникнення симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість), а пацієнти, які страждають на цукровий діабет або мають фактори ризику виникнення чи розвитку цукрового діабету, повинні регулярно перевіряти рівень глюкози. Вагу слід постійно контролювати.

Ліпіди

Підвищення рівня тригліцеридів, ліпідів низької щільності (ЛПНЩ) та загального холестерину і зниження рівня холестерину ліпідів високої щільності (ЛПВЩ) спостерігали у клінічних дослідженнях кветіапіну. При зміні рівня ліпідів слід призначати відповідне лікування.

Метаболічний ризик

У разі зміни показників маси тіла, глюкози крові (див. «Гіперглікемія») і ліпідів у окремих пацієнтів збільшується метаболічний ризик, що вимагає відповідного лікування.

Подовження інтервалу QT

Кветіапін не спричиняв стійкого збільшення абсолютних QT-інтервалів. Проте при передозуванні спостерігалося подовження інтервалу QT. Як і у випадку з іншими антипсихотиками, слід дотримуватися обережності, призначаючи кветіапін пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями та пацієнтам з подовженим інтервалом QT в сімейному анамнезі. Також слід дотримуватися обережності при призначенні кветіапіну з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, або з нейролептиками, особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом подовження інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією або гіпомагніємією.

Тяжкі шкірні побічні реакції

Під час лікування кветіапіном повідомляли про дуже рідкісні випадки тяжких шкірних побічних реакцій, включаючи синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, мультиформна еритема та медикаментозна реакція з еозинофілією і системними проявами (DRESS-синдром), які можуть нести загрозу життю або мати летальні наслідки.

Тяжкі шкірні побічні реакції проявляються одним або декількома симптомами: обширний шкірний висип, який може супроводжуватися свербежем або пустулами, ексфоліативний дерматит, гарячка, лімфаденопатія, можлива еозинофілія чи нейтрофілія. Більшість із цих реакцій виникали протягом 4 тижнів після початку лікування кветіапіном, деякі прояви DRESS-синдрому виникали протягом 6 тижнів після початку лікування кветіапіном. Якщо з’являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці тяжкі шкірні реакції, кветіапін слід негайно відмінити і розглянути альтернативні методи лікування.

Відміна прийому препарату

Гострі симптоми відміни прийому препарату, такі як безсоння, нудота, головний біль, діарея, блювання, запаморочення та роздратованість були описані після раптової відміни кветіапіну. Тому рекомендована поступова відміна прийому препарату протягом періоду щонайменше від одного до двох тижнів.

Пацієнти літнього віку із психозом, пов’язаним з деменцією

Кетилепт® Ретард не рекомендується для лікування психозу, пов’язаного з деменцією. У хворих на деменцію при застосуванні деяких атипових антипсихотиків спостерігалося підвищення приблизно в 3 рази ризику виникнення серцево-судинних небажаних явищ. Механізм такого підвищення ризику невідомий. Підвищений ризик не може бути виключений у разі застосування інших антипсихотиків та для інших категорій пацієнтів. Кетилепт® Ретард слід застосовувати з обережністю пацієнтам з факторами ризику інсульту.

За даними метааналізу результатів досліджень атипових антипсихотиків пацієнти літнього віку, які страждають на психоз, пов’язаний з деменцією, і приймають такі препарати, мають підвищений ризик летального наслідку, порівняно з плацебо. У дослідженнях з вивчення кветіапіну у пацієнтів літнього віку, які страждають на деменцію, причинного зв’язку між лікуванням кветіапіном та летальним наслідком встановлено не було.

Дисфагія

При застосуванні кветіапіну відзначалася дисфагія. Слід з обережністю застосовувати кветіапін пацієнтам з ризиком аспіраційної пневмонії.

Запори та непрохідність кишечнику

Запор — фактор ризику розвитку кишкової непрохідності. При застосуванні кветіапіну були зареєстровані випадки запору та непрохідності кишечнику (див. розділ «Побічні реакції»), зокрема летальні випадки у пацієнтів з більш високим ризиком розвитку кишкової непрохідності, включаючи тих пацієнтів, які отримували одночасно декілька лікарських засобів, що знижують перистальтику кишечника.

Венозна тромбоемболія

На тлі застосування нейролептичних засобів відзначалися випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ). Оскільки пацієнти, які застосовують нейролептики, часто мають набуті фактори ризику розвитку ВТЕ, слід вжити запобіжних заходів.

Вплив на печінку

Лікування препаратом Кетилепт® Ретард слід припинити у разі розвитку жовтяниці.

Панкреатит

Повідомлялося про випадки панкреатиту протягом постмаркетингового застосування кветіапіну, але зв’язок не був встановлений. Багато з таких пацієнтів мали фактори ризику розвитку панкреатиту, такі як збільшення рівня тригліцеридів (див. розділ «Особливості застосування»), жовчні камені та вживання алкоголю.

Кардіоміопатія і міокардит

Повідомлялося про кардіоміопатію і міокардит, однак причинно-наслідковий зв’язок із застосуванням кветіапіну не було встановлено. Слід повторно оцінити доцільність застосування кветіапіну у разі підозри на кардіоміопатію або міокардит.

Додаткова інформація

Дані стосовно застосування кветіапіну у комбінації з дивалпроексом або літієм при маніакальних епізодах помірного чи тяжкого ступеня є обмеженими (див. розділ «Побічні реакції»). Ці дані вказують на адитивний ефект на третьому тижні лікування.

Лактоза

Таблетки Кетилепт® Ретард містять лактозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, тотальною лактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека та ефективність застосування кветіапіну для лікування вагітних жінок не встановлені. У ході досліджень на тваринах не отримано доказів негативного впливу. Можливий вплив на органи зору плода не вивчався. Згідно з інформацією щодо декількох вагітностей, протягом яких застосовувався кветіапін, спостерігався розвиток симптомів неонатальної абстиненції у

новонароджених. Тому у період вагітності Кетилепт® Ретард можна призначати, лише якщо очікувана користь виправдовує потенційний ризик. У новонароджених, матері яких приймали кветіапін у період вагітності, спостерігалися симптоми відміни препарату.

Існують опубліковані повідомлення, що кветіапін проникає у грудне молоко людини, хоча ступінь проникнення препарату у молоко невідомий. Через брак надійних даних необхідно прийняти рішення про припинення годування груддю або про припинення терапії кветіапіном з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини і переваги терапії для жінки.
Новонароджені, матері яких у III триместрі приймали антипсихотичні препарати (у тому числі кветіапін), мають ризик виникнення побічних реакцій, включаючи екстрапірамідні симптоми та/або симптоми відміни. У новонароджених спостерігалися такі побічні реакції: збудження, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, тремор, сонливість, розлади дихання або розлади харчування. Таким чином, новонароджені повинні знаходитись під ретельним наглядом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Оскільки кветіапін головним чином діє на центральну нервову систему, пацієнтам не рекомендується керувати автомобілем або іншими механізмами, поки не буде визначено індивідуальної чутливості до такого впливу.

Спосіб застосування та дози.

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

Кетилепт® Ретард слід застосовувати 1 раз на добу натщесерце. Таблетки слід ковтати цілими, не розламуючи, не розжовуючи та не подрібнюючи їх.

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

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

Для лікування депресивних епізодів при біполярному розладі

Лікарський засіб Кетилепт® Ретард слід застосовувати 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. Не спостерігається додаткової переваги в групі застосування 600 мг порівняно з групою 300 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Доза 600 мг може бути ефективною для

окремих пацієнтів. Дози вище 300 мг повинен призначати лікар з досвідом лікування біполярного розладу. Для окремих пацієнтів у разі виникнення проблем, пов'язаних з непереносимістю препарату, слід розглянути питання про зниження дози до мінімальної 200 мг.

Для профілактики рецидиву захворювання при біполярному розладі

Для попередження наступних маніакальних, змішаних або депресивних епізодів при біполярному розладі пацієнти, у яких була відповідь на застосування лікарського засобу Кетилепт® Ретард при невідкладному лікуванні біполярного розладу, повинні продовжувати приймати Кетилепт® Ретард у тій самій дозі перед сном. Дозу лікарського засобу Кетилепт® Ретард можна коригувати у межах діапазону доз від 300 мг до 800 мг/добу, залежно від клінічної відповіді пацієнта і переносимості. Важливо, щоб для підтримувальної терапії застосовувалися найнижчі ефективні дози.

Для супутнього лікування тяжких депресивних епізодів при ТДР

Кетилепт® Ретард слід приймати перед сном. Добова доза на початку терапії становить 50 мг у 1-й та на 2-й день і 150 мг на 3-й і 4-й день. У ході короткотривалих досліджень супутньої терапії (з амітриптиліном, бупропіоном, циталопрамом, дулоксетином, есциталопрамом, флуоксетином, пароксетином, сертраліном та венлафаксином) антидепресивний ефект спостерігався при дозах 150 та 300 мг/добу та при дозі 50 мг/добу у ході короткочасного дослідження монотерапії. При застосуванні вищих доз препарату ризик розвитку побічних реакцій збільшується. Тому лікарю слід переконатись, що для лікування застосовується найнижча ефективна доза, починаючи з 50 мг/добу. Збільшення дози зі 150 до 300 мг/добу повинно ґрунтуватись на оцінці стану пацієнта.

Переведення з кветіапіну у формі таблеток з негайним вивільненням діючої речовини

Пацієнтів, яких лікують окремими дозами кветіапіну у формі таблеток з негайним вивільненням діючої речовини, можна перевести на Кетилепт® Ретард в еквівалентній загальній добовій дозі, яку слід приймати 1 раз на добу. Для забезпечення підтримання клінічної відповіді може бути необхідним період титрування дози.

Пацієнти літнього віку

Як і інші антипсихотики та антидепресанти, Кетилепт® Ретард слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку, особливо на початку лікування й у період підбору дози. Може виникнути потреба у більш повільному титруванні дози лікарського засобу Кетилепт® Ретард, а добова терапевтична доза може бути нижчою, ніж та, що застосовують молодшим пацієнтам. Середній плазмовий кліренс кветіапіну був знижений на 30−50 % у осіб літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами. Лікування пацієнтів літнього віку слід починати з дози 50 мг/добу. Дозу можна збільшувати поступово на 50 мг/добу до досягнення ефективної дози залежно від клінічної відповіді та переносимості лікування. Пацієнтам літнього віку з депресивними епізодами при ТДР прийом слід розпочинати з 50 мг/добу в 1−3-й день, збільшуючи дозу до 100 мг/добу на 4-й день і 150 мг/добу на 8-й день. Потрібно застосовувати найнижчу ефективну дозу, починаючи з 50 мг/добу. Якщо, виходячи з оцінки стану пацієнта, необхідне збільшення дози до 300 мг/добу, цього не слід робити раніше ніж через 22 дні лікування.

У пацієнтів віком понад 65 років з депресивними епізодами при біполярному розладі безпека та

ефективність не досліджувалися.

Порушення функції нирок

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

Порушення функції печінки

Кветіапін активно метаболізується у печінці. Тому лікарський засіб Кетилепт® Ретард слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушеннями функції печінки, особливо протягом початкового періоду підбору дози. Лікування пацієнтів з порушеннями функції печінки слід починати з дози 50 мг/добу. Дозу можна збільшувати з кроком 50 мг/добу до досягнення ефективної дози, залежно від клінічної відповіді пацієнта та переносимості.

Діти.

Кетилепт® Ретард не рекомендується для застосування дітям через відсутність даних, що свідчили б на користь його застосування цій віковій групі.

Передозування.

Симптоми

Загалом ознаки та симптоми передозування були наслідком посилення відомих фармакологічних ефектів, таких як сонливість і седація, тахікардія, артеріальна гіпотензія й антихолінергічні ефекти. Передозування може призвести до пролонгації інтервалу QT, судом, епілептичного статусу, рабдоміолізу, пригнічення дихання, затримки сечовипускання, дезорієнтації, марення та/або збудження, коми і летального наслідку. Пацієнти з тяжким серцево-судинним захворюванням мають збільшений ризик появи ефектів передозування (див. розділ «Особливості застосування»).

Корекція передозування

Повідомлялося про виживання при гострому передозуванні до 30 г кветіапіну. При передозуванні більшість пацієнтів або мали побічні явища, або повністю одужували. Повідомлялося про летальний наслідок після прийому 13,6 г кветіапіну. Під час постмаркетингового застосування повідомлення про передозування кветіапіну, що призводили до летального наслідку, коми або подовження інтервалу QT, були дуже рідкісними. Крім того, при передозуванні кветіапіну були зареєстровані такі явища: подовження інтервалу QT, судомні напади, епілептичний статус, рабдоміоліз, пригнічення дихання, затримка сечі, сплутаність свідомості, марення та/або ажитація.

У пацієнтів з тяжким серцево-судинним захворюванням існує підвищений ризик ефектів передозування (див. розділ «Особливості застосування»).

Загалом симптоми, про які повідомлялося, були наслідком підсилення відомих фармакологічних ефектів препарату, таких як сонливість та седація, тахікардія та артеріальна гіпотензія. Специфічного антидоту до кветіапіну немає. У тяжких випадках слід розглянути необхідність застосування різноспрямованих заходів та інтенсивної терапії, включаючи

відновлення і підтримання прохідності дихальних шляхів, забезпечення адекватної оксигенації та вентиляції легень, моніторинг і підтримку діяльності серцево-судинної системи. В опублікованих повідомленнях описуються випадки усунення серйозних реакцій з боку центральної нервової системи (ЦНС), включаючи кому і делірій, при внутрішньовенному введенні фізостигміну (1−2 мг) з ЕКГ-моніторингом.

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

Оскільки профілактика абсорбції при передозуванні не вивчалася, слід враховувати необхідність промивання шлунка (після інтубації, якщо пацієнт знепритомнів), а також застосування активованого вугілля разом з проносним засобом. Ретельний медичний контроль та моніторинг повинні тривати до повного одужання пацієнта.

Повідомлялося про формування сторонніх тіл у шлунку при передозуванні кветіапіну пролонгованої дії — рекомендована відповідна діагностична візуалізація для визначення тактики подальшого ведення пацієнта. У деяких випадках було успішно проведено ендоскопічне видалення фармакобезоару. Звичайне промивання шлунка може бути неефективним при видаленні фармакобезоару через липкість маси.

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

Побічні реакції.

При застосуванні кветіапіну найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції (≥ 10 %), як сонливість, запаморочення, головний біль, сухість у роті, симптоми відміни (припинення застосування), підвищення рівнів тригліцеридів у сироватці крові, підвищення рівня загального холестерину (переважно холестерину ЛПНЩ), зниження рівня холестерину ЛПВЩ, збільшення маси тіла, зниження рівня гемоглобіну та екстрапірамідні симптоми.

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

Частота виникнення нижченаведених небажаних явищ при лікуванні кветіапіном (табл. 1) визначається за такою класифікацією: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100, < 1/10), нечасто (> 1/1000, <1/100), рідко (> 1/10000, <1/1000), дуже рідко (< 1/10000) та частота невідома (неможливо оцінити, виходячи з існуючих даних).

Таблиця 1

	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Частота невідома
З боку крові та лімфатичної системи	Зниження рівня гемоглобіну[22]	Лейкопенія[1,28], зменшення кількості нейтрофілів, підвищення рівня еозинофілів[28]	Тромбоцитопенія[13], анемія, нейтропенія[1], зниження кількості тромбоцитів[13]	Агранулоцитоз[26]		

З боку імунної системи			Гіперчутливість (у тому числі алергічні реакції шкіри)		Анафілактична реакція[5]	
З боку ендокринної системи		Гіперпролактинемія[15], зниження загального T_4[24], зниження вільного T_4[24], зниження загального T_3[24], підвищення ТТГ[24]	Зниження вільного T_3[24], гіпотиреоїдизм[22]		Неадекватна секреція антидіуретичного гормону	
Порушення метаболізму та трофіки	Підвищення рівнів тригліцеридів у сироватці крові[10, 30], підвищення загального холестерину (особливо холестерину ЛПНЩ)[11, 30], зниження холестерину ЛПВЩ[17, 30], підвищення маси тіла[8, 30]	Посилення апетиту, підвищення рівня глюкози у крові до рівнів гіперглікемії[6,30]	Гіпонатріємія[19], цукровий діабет[1,5], загострення вже існуючого цукрового діабету	Метаболічний синдром[29]		
З боку психіки		Незвичайні сни та нічні кошмари, суїцидальні думки та суїцидальна поведінка[20]		Сомнамбулізм та пов’язані з цим явища, такі як розмови уві сні та розлади харчової поведінки у сні		
З боку нервової системи	Запаморочен-ня[4,16], сонливість[2,1], головний біль, екстрапірамідні симптоми[1,21]	Дизартрія	Судоми[1], синдром неспокійних ніг, тардивна дискінезія[1,5], непритомність[4,16]			
З боку серця		Тахікардія[4], серцебиття[24]	Пролонгація інтервалу QT[1,12,18], брадикардія[32]			Кардіоміопатія та міокардит
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння		Задишка[23]	Риніт			
З боку органів зору		Нечіткість зору				
З боку судин		Ортостатична гіпотензія[4,16]		Венозна тромбоемболія[1]		Інсульт[33]
З боку нирок та сечовивідних шляхів			Затримка сечовипускання			
З боку шлунково-кишкового тракту	Сухість у роті	Запор, диспепсія, блювання[25]	Дисфагія[7]	Панкреатит[1], кишкова непрохідність / заворот кишок		
З боку печінки та жовчовивідних шляхів		Підвищення рівня аланінаміно-трансферази (АЛТ) у сироватці крові[3], підвищення рівнів гамма-глутамілтрансферази[3]	Підвищення рівня аспартат-трансамінази (АСТ)[3] у сироватці крові	Жовтяниця[5], гепатит		
З боку шкіри та підшкірної тканини					Ангіоневротичний набряк[5], синдром Стівенса — Джонсона[5]	Токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз- (ГГЕП), медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром), шкірний васкуліт
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини					Рабдоміоліз	
Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани						Синдром відміни препарату у новонароджених[31]
З боку репродуктивної системи та молочних залоз			Сексуальна дисфункція	Пріапізм, галакторе, набряки молочних залоз, менструальні розлади		
Загальні порушення та реакції у місці введення препарату	Симптоми відміни (припинення застосування)[1,9]	Легка астенія, периферичний набряк, дратівливість, піректія		Злоякісний нейролептичний синдром[1], гіпотермія		
Зміни лабораторних показників				Підвищення рівня креатинін-фосфокінази у крові[14]		

(1) Див. розділ «Особливості застосування».

(2) Сонливість може виникати, як правило, протягом перших двох тижнів лікування і зазвичай зникає при продовженні застосування кветіапіну.

(3) Безсимптомне підвищення (більш як у 3 рази від верхньої межі норми) рівнів трансаміназ у сироватці крові (АЛТ, АСТ) або гамма-глутамілтрансферази спостерігались у деяких пацієнтів при застосуванні кветіапіну. Такі підвищення були зазвичай оборотними при продовженні лікування кветіапіном.

(4) Як і інші антипсихотичні препарати з блокуючою дією на α_1-адренергічні рецептори, кветіапін часто може індукувати виникнення ортостатичної гіпотензії, що супроводжується запамороченням, тахікардією, у деяких пацієнтів – синкопе, особливо протягом періоду підбору початкової дози (див. розділ «Особливості застосування»).

(5) Визначення частоти небажаних реакцій базується лише на 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 не натще ≥ 20 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) Ґрунтується на > 7 % збільшенні маси тіла порівняно з початковим. Виникає переважно протягом перших тижнів лікування.

(9)Симптоми відміни, які спостерігалися найчастіше у ході короткочасних плацебоконтрольованих клінічних досліджень монотерапії, в яких оцінювали симптоми відміни: безсоння, нудоту, головний біль, діарею, блювання, запаморочення і дратівливість. Частота виникнення таких реакцій виражено зменшувалась через 1 тиждень після припинення лікування.

(10) Тригліцериди ≥ 200 мг/дл (≥ 2,258 ммоль/л) (пацієнти віком > 18 років) або ≥ 150 мг/дл (≥ 1,694 ммоль/л) (пацієнти віком < 18 років) принаймні під час одного обстеження.

(11)Холестерин ≥ 240 мг/дл (≥ 6,2064 ммоль/л) (пацієнти віком > 18 років) або ≥ 200 мг/дл (≥ 5,172 ммоль/л) (пацієнти віком < 18 років) принаймні під час одного обстеження. Підвищення рівня ЛПНЩ холестерину > 30 мг/дл (0,769 ммоль/л) спостерігалось дуже часто. Середня величина зміни серед пацієнтів, у яких відзначено підвищення, становила 41,7 мг/дл (≥ 1,07 ммоль/л).

(12) Див. текст нижче.

(13)Тромбоцити < 100×10^9/л як мінімум в одному випадку.

(14)Виходячи з повідомлень клінічних досліджень про побічні реакції, підвищення рівнів креатинфосфокінази у крові не пов’язані зі злоякісним нейролептичним синдромом.

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

(16) Може призводити до падіння.

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

(18) Тривалість інтервалу QT від < 450 мс до ≥ 450 мс зі збільшенням на ≥ 30 мс. У плацебоконтрольованих випробуваннях з кветіапіном середня зміна і частота у пацієнтів, які перейшли на клінічно значущий рівень, схожа у групах кветіапіну і плацебо.

(19) Зсув від > 132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л принаймні під час одного обстеження.

(20) Про випадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки повідомляли під час терапії кветіапіном пролонгованої дії або одразу після припинення лікування.

(21) Див. розділ «Фармакодинаміка».

(22) Зниження рівня гемоглобіну до ≤ 13 г/дл (8,07 ммоль/л) у чоловіків, ≤ 12 г/дл (7,45 ммоль/л) у жінок принаймні під час одного обстеження спостерігалося в 11% пацієнтів, які приймали кветіапін у всіх дослідженнях, включаючи відкриті продовження досліджень. Для цих пацієнтів середнє максимальне зменшення рівня гемоглобіну у будь-який час становило 1,5 г/дл.

(23) Ці явища часто виникали 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 × НМН (пкмоль/л), відхилення ТТГ становило > 5 мМО/л у будь-який час.

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

(26) На основі відхилень у кількості нейтрофілів від ≥ $1,5 \times 10^9$/л від базового до < $0,5 \times 10^9$/л у будь-який час протягом лікування і на підставі даних клінічних випробувань щодо пацієнтів з важкою нейтропенією (< $0,5 \times 10^9$/л) та інфекцією під час усього лікування кветіапіном.

(27) На основі відхилень від нормального початкового до потенційно клінічно важливого значення у будь-який час в усіх дослідженнях. Відхилення кількості еозинофілів становило > 1×10^9 клітин/л у будь-який час.

(28) На основі відхилень від нормального початкового до потенційно клінічно важливого значення у будь-який час в усіх дослідженнях. Відхилення кількості лейкоцитів становило ≤ 3×10^9 клітин/л у будь-який час.

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

(30) Під час клінічних досліджень у деяких пацієнтів спостерігали посилення кількох метаболічних факторів, що негативно впливають на масу тіла, рівень глюкози у крові та ліпіди.

(31) Див. розділ «Особливості застосування».

(32) Може виникнути під час або близько від початку терапії й 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.

Повідомлялося про випадки подовженого інтервалу QT, шлуночкової аритмії, раптового летального наслідку з нез'ясованої причини, зупинки серця та аритмії типу «*torsade de pointes*» на фоні застосування нейролептичних лікарських засобів. Вказані реакції вважаються специфічними для цього класу препаратів.

У зв'язку з лікуванням кветіапіном повідомлялося про тяжкі шкірні небажані реакції, включаючи синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром).

Пацієнти дитячого віку

Зазначені вище побічні реакції, які спостерігалися у дорослих, мають місце і у дітей та підлітків.

У таблиці 2 нижче зібрано побічні реакції з вищою частотою виникнення у пацієнтів дитячого та підліткового віку (10–17 років) або які не спостерігали у дорослих хворих.

Побічні реакції розташовані залежно від їх частоти виникнення.

Таблиця 2

Системи органів	Дуже часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100, <1/10)
З боку ендокринної системи	Підвищення рівня пролактину[1]	
З боку обміну речовин та харчування	Посилення апетиту	
З боку нервової системи	Екстрапірамідні симптоми[3,4]	Непритомність (синкопе)
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння		Риніт
З боку шлунково-кишкового тракту	Блювання	
Загальні розлади та реакції у місці введення препарату		Дратівливість[3]
З боку судин	Підвищення артеріального тиску[2]	

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 рівня пролактину > 100 мкг/л.

2. На основі відхилення вище клінічно значущих границь (адаптовані Національним інститутом охорони здоров'я США 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) плацебоконтрольованих 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.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення між користю і ризиками, пов’язаними із застосуванням лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 6 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

2. ФАРМАТЕН С.А., Греція.

3. ФАРМАТЕН ІНТЕРНЕШНЛ С.А., Греція.

Місцезнаходження виробника та адреса місця проведення його діяльності.

1. 1165, м. Будапешт, вул. Бекеньфелді, 118-120, Угорщина.

2. Дервенакіон 6, Палліні Аттика 15351, Греція.

3. Індастріал Парк Сапес, Префектура Родопі, блок №5, Родопі 69300, Греція.