ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КВЕТІПІН

(QUETIPIN)

Склад:

діюча речовина: кветіапін;

1 таблетка містить 25 мг або 100 мг, або 200 мг, або 300 мг кветіапіну (у формі кветіапіну фумарату);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, кальцію фосфат дигідрат двоосновний, магнію стеарат;

оболонка таблеток 25 мг: поліетиленгліколь, титану діоксид (Е 171), гідроксипропілметилцелюлоза, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172);

оболонка таблеток 100 мг: поліетиленгліколь, титану діоксид (Е 171), гідроксипропілметилцелюлоза, заліза оксид жовтий (Е 172);

оболонка таблеток 200 мг та 300 мг: поліетиленгліколь, гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (Е 171), тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 25 мг – круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, персикового кольору, з відбитком «Р» або гладенькі з одного боку та з відбитком «25» з іншого боку;

таблетки 100 мг – круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, жовтого кольору, з відбитком «Р» або гладенькі з одного боку та з відбитком «100» з іншого боку;

таблетки 200 мг – круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, білого кольору, з відбитком «Р» або гладенькі з одного боку та з відбитком «200» з іншого боку;

таблетки 300 мг – продовгуваті двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, білого кольору, з відбитком «Р» або гладенькі з одного боку та з відбитком «300» з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Кветіапін. Код АТХ N05A H04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кветіапін є похідним дибензотіазепіну, що чинить нейролептичну дію. Кветіапін і його активний метаболіт N-дезалкілкветіапін взаємодіють з цілим рядом рецепторів нейромедіаторів. Залишається нез'ясованим, який внесок у фармакологічний ефект препарату припадає на N-дезалкільований метаболіт.

Кветіапін є афінним до серотонінових рецепторів головного мозку $5HT_2$ та $5HT_1A$ (*in vitro* Ki дорівнює 288 та 557 нМ відповідно) і дофамінових рецепторів D_1 та D_2 (*in vitro* Ki дорівнює 558 та 531 нМ відповідно). Вважають, що це поєднання рецепторного антагонізму при відносній вибірковості взаємодії з рецепторами $5HT_2$, порівняно з D_2, лежить в основі клінічних антипсихотичних властивостей препарату, а також відносно низької частоти розвитку екстрапірамідних симптомів. Кветіапін також проявляє високу афінність до рецепторів гістаміну H_1 (*in vitro* Ki дорівнює 10 нМ) і адренергічних рецепторів альфа$_1$ (*in vitro* Ki дорівнює 13 нМ) при більш низькій афінності до адренергічних рецепторів альфа$_2$ (*in vitro* Ki дорівнює 782 нМ). Кветіапін не зв'язується з холінергічними мускариновими та бензодіазепіновими рецепторами.

N-дезалкілкветіапін аналогічно кветіапіну проявляє афінність до серотонінових рецепторів головного мозку $5HT_2$ та дофамінових рецепторів D_1 та D_2.

Крім того, подібно кветіапіну N-дезалкілкветіапін проявляє високу афінність до серотонінових рецепторів $5HT_1$ та гістамінергічних і адренергічних рецепторів альфа$_1$ при більш низькій афінності до адренергічних рецепторів альфа$_2$.

Фармакокінетика.

У клінічно значущому діапазоні доз фармакокінетика кветіапіну і N-дезалкілкветіапіну є лінійною. Кінетика кветіапіну у чоловіків та жінок, у тих, які палять і не палять, не відрізняється.

Всмоктування. Кветіапін при пероральному застосуванні добре всмоктується у травному тракті. При дослідженні з препаратом, з радіоактивними ізотопами показано, що приблизно 73 % виділяється із сечею і 21 % – з калом упродовж одного тижня. Біодоступність кветіапіну практично не змінюється при прийомі препарату з їжею, при цьому значення C_{max} і AUC збільшуються на 25 % і 15 % відповідно. Максимум вмісту препарату у плазмі крові досягається через 2 години після перорального застосування. Молярна концентрація активного метаболіту N-дезалкілкветіапіну у рівноважному стані становить 35 % від такої кветіапіну.

Розподіл. Об'єм розподілу кветіапіну становить 10±4 л/кг, зв'язування з білками плазми крові – 83 %.

Елімінація і метаболізм. Період напіввиведення кветіапіну – приблизно 6-7 годин при багаторазовому прийомі препарату у клінічно рекомендованих дозах. Цей показник для N-дезалкілкветіапіну становить приблизно 12 годин. У середньому молярна частка вільного кветіапіну і його активного метаболіту, що виділяється із сечею, становить менше 5 %.

Кветіапін інтенсивно метаболізується у печінці, при цьому на долю початкового з'єднання в сечі і калі через тиждень після прийому міченого кветіапіну припадає менше 5 % від дози, що поступила. З урахуванням інтенсивної метаболізації кветіапіну у печінці слід чекати, що в осіб

з порушенням функції печінки вміст препарату у плазмі крові буде вищий, тож може бути необхідним корегування дози.

Основні реакції метаболізації кветіапіну полягають в окисненні бічного алкільного ланцюга, гідроксилюванні дибензотіазепінового кільця, сульфоксилюванні та кон'югації (фаза 2). Основними метаболітами кветіапіну у плазмі крові людини є продукти окиснення і сульфоокиснення, жоден з яких не володіє фармакологічною активністю.

Основним ферментом системи цитохрому Р450, що відповідає за метаболізацію кветіапіну, є Р450 3А4. Утворення N-дезалкілпохідного та елімінація кветіапіну здійснюються, головним чином, під дією цього ферменту.

У дослідах *in vitro* показано, що кветіапін і деякі з його метаболітів (включаючи N-дезалкіл-кветіапін) є слабкими інгібіторами ферментів системи цитохрому Р450 1А2, 2С9, 2С19, 2D6 та 3А4. Проте таке інгібування *in vitro* відзначається тільки в концентраціях, що у 5-50 разів перевищують концентрації в організмі людини при прийомі препарату в дозах 300-800 мг/добу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування шизофренії.

Лікування маніакальних епізодів, що асоціюються з біполярними розладами.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів, що входить до складу препарату.

Одночасний прийом інгібіторів цитохрому Р450, таких як інгібітори HIV-протеаз, азолмісних протигрибкових препаратів, еритроміцину, кларитроміцину та нефазодону.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

З урахуванням того, що кветіапін впливає на центральну нервову систему, його слід з обережністю застосовувати у поєднанні з іншими препаратами, що діють на центральну нервову систему.

Кветіапін слід з обережністю застосовувати разом із серотонінергічними лікарськими засобами, такими як інгібітори 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»).

Кветіапін потенціює ефекти алкоголю, тому при лікуванні кветіапіном слід уникати споживання алкоголю.

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 створюватися нижчі концентрації у плазмі крові, що може вплинути на ефективність терапії кветіапіном.

Супутнє застосування кветіапіну та фенітоїну (ще одного індуктора мікросомального ферменту) спричиняло підвищення кліренсу кветіапіну приблизно на 450 %. Розпочинати терапію кветіапіном пацієнтам, які одержують індуктор печінкового ферменту, можна лише у тому випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування кветіапіну 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.

У дослідженні при порівнянні комбінації літію з кветіапіном та плацебо з кветіапіном у дорослих пацієнтів, які страждають на гостру манію, підвищення частоти випадків виникнення екстрапірамідних явищ (особливо тремор), сонливості та збільшення маси тіла спостерігали у групі з додаванням літію порівняно з групою з додаванням 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.

Кветіапін може виступати як антагоніст леводопи і агоніст дофаміну.

Кветіапін не індукує у печінці ферментативних систем, що беруть участь у метаболізації антипірину.

Поєднане застосування кветіапіну (150 мг 2 рази на добу) і дивалпроексу (500 мг 2 рази на добу) підвищує максимальну концентрацію (C_{max}) загальної вальпроєвої кислоти у плазмі крові на 11 %. Ці зміни не є клінічно значущими.

Кветіапін можна приймати незалежно від прийому їжі або разом з їжею.

Взаємодії з фітопрепаратами не встановлено.

Особливості застосування.

Діти

Кветіапін не рекомендується для застосування дітям 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 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 та статеве дозрівання не вивчався протягом періоду понад 26 тижнів. Довготривалий вплив на когнітивний та поведінковий розвиток невідомий.

Під час клінічних досліджень з участю пацієнтів дитячого та підліткового віку лікування кветіапіном супроводжувалося підвищеною порівняно з плацебо частотою екстрапірамідних симптомів у пацієнтів, яких лікували з приводу шизофренії та біполярної манії.

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення

Депресія при біполярному розладі, асоційована з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних думок, самоушкоджень і суїциду (подій, пов’язаних із суїцидом). Такий ризик зберігається до встановлення вираженої ремісії. Оскільки покращення може не спостерігатися протягом перших тижнів лікування або довше, за станом пацієнтів слід ретельно спостерігати до часу появи такого покращення. Згідно з загальним клінічним досвідом, ризик суїциду може зростати на ранніх етапах покращення.

Крім того, необхідно враховувати потенційний ризик виникнення подій, пов’язаних із суїцидом, після різкого припинення лікування кветіапіном з причини відомих факторів ризику при захворюванні, стосовно якого проводиться лікування.

Інші психічні захворювання, з приводу яких призначається кветіапін, можуть також асоціюватися з підвищеним ризиком пов’язаних із суїцидом явищ. Крім того, ці захворювання

можуть протікати одночасно з депресивними епізодами.

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

Пацієнти, в анамнезі яких спостерігалися події, 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. Мета-аналіз клінічних досліджень антидепресантів у дорослих пацієнтів з психічними розладами показав підвищений ризик виникнення суїцидальної поведінки у пацієнтів молодше 25 років.

Ретельне спостереження за пацієнтами і зокрема тими, хто має високий ризик, має супроводжуватися медикаментозною терапією, особливо на початку лікування та при подальших змінах дози. Пацієнтів (та доглядачів за пацієнтами) потрібно попередити про необхідність у моніторингу щодо клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незвичайних змін у поведінці і негайного звернення за медичною допомогою при появі симптомів.

Метаболічний ризик

З огляду на зміни, що спостерігалися під час клінічних досліджень, стосовно показників маси тіла, глюкози крові (див. гіперглікемія) і ліпідів існує імовірність погіршення профілю метаболічного ризику в окремих пацієнтів, при якому слід призначити відповідне лікування.

Екстрапірамідні симптоми

У ході досліджень кветіапін асоціювався зі зростанням частоти виникнення екстрапірамідних симптомів 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 з вищою імовірністю спостерігаються протягом перших кількох тижнів лікування. Збільшення дози пацієнтам, у яких розвиваються такі симптоми, може їм зашкодити.

Тардитивна дискінезія

При появі ознак та симптомів тардитивної дискінезії слід розглянути питання про необхідність зниження дози або припинення застосування кветіапіну. Симптоми тардитивної дискенезії можуть погіршуватися, і навіть, виникати після припинення терапії.

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 від легких до помірних за інтенсивністю. Стосовно пацієнтів з біполярною депресією та пацієнтів з депресивними епізодами, у яких виникає сонливість, може знадобитися спостереження протягом 2 тижнів після появи сонливості або до того часу, поки зникнуть симптоми, або може бути необхідним розгляд питання про припинення лікування.

Ортостатична гіпотензія

Лікування кветіапіном супроводжувалось ортостатичною гіпотензією та супутнім запамороченням що, подібно до сонливості, зазвичай виникають під час періоду титрування дози. Ці явища можуть сприяти зростанню частоти випадкових травм (падіння), особливо серед пацієнтів літного віку. Тому пацієнтам слід радити бути обережними, доки вони не звикнуть до можливих ефектів лікарського засобу.

Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам з відомими 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

Синдром апное сну був зареєстрований у пацієнтів, які приймали кветіапін. У пацієнтів, які отримують супутні депресанти центральної нервової системи і які мають історію або знаходяться в небезпеці виникнення апное під час сну, таких як ті, хто мають надлишкову вагу / ожиріння або чоловіки, кветіапін слід використовувати з обережністю.

Судоми

Під час клінічних 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.

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 кветіапіну та розпочати відповідне лікування.

Серотоніновий синдром

Одночасне застосування Кветіпіну та 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 при підвищенні дози. Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану, нестабільність вегетативної нервової системи, нервово-м’язові порушення та/або шлунково-кишкові симптоми.

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

Тяжка нейтропенія і агранулоцитоз

Тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів <0,5×10^9/л) нечасто спостерігалася у клінічних дослідженнях кветіапіну. Повідомлялося про агранулоцитоз (тяжку нейтропенію з інфекцією), рідко, серед пацієнтів, які отримували кветіапін під час клінічних випробувань, а також при застосуванні в постмаркетинговий період (у тому числі випадки з летальним наслідком). 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. Можливі фактори ризику виникнення нейтропенії – попереднє існуюче зниження лейкоцитів та нейтропенія, спричинена лікарськими засобами, в анамнезі. Мали місце випадки агранулоцитозу у пацієнтів без попередньо існуючих факторів ризику. Слід розглядати можливість розвитку нейтропенії у пацієнтів з інфекцією, особливо за відсутності очевидних сприяючих чинників(а), а також у пацієнтів з лихоманкою нез'ясованого ґенезу, та застосовувати відповідні клінічні заходи.

Рекомендовано припинити лікування кветіапіном при рівні нейтрофілів у крові <1,0×10^9/л. Пацієнтів бажано контролювати на появу ознак та симптомів інфекції та рівень нейтрофілів (поки вони не перевищать рівень <1,5×10^9/л (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Антихолінергічні (мускаринові) ефекти

Норкветіапін, активний метаболіт кветіапіну, має афінність від помірної до сильної до декількох підтипів мускаринових рецепторів. Кветіапін слід використовувати з обережністю у пацієнтів, які отримують препарати що також володіють антихолінергічним ефектом.

Кветіапін слід використовувати з обережністю пацієнтам із затримкою сечі (також в анамнезі), клінічно значущою гіпертрофією передміхурової залози, кишковою непрохідністю або спорідненим станом, із підвищеним внутрішньоочним тиском або вузькокутовою глаукомою.

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 кветіапіном пацієнтів, які отримують індуктор печінкового ферменту, можна розпочинати лише в тому випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування кветіапіну 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

Гіперглікемія та/або розвиток або загострення цукрового діабету іноді були пов'язані з кетоацидозом чи комою, що рідко повідомлялися, включаючи декілька випадків із летальними наслідками. Були повідомлення про декілька випадків з попереднім збільшенням маси тіла, що може бути сприятливим фактором. Відповідний клінічний моніторинг бажано проводити згідно

з існуючими інструкціями щодо застосування антипсихотичних засобів. Пацієнти, які лікуються будь-якими антипсихотичними лікарськими засобами, в тому числі кветіапіном, повинні бути під наглядом щодо виникнення ознак та симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість), а пацієнти, які страждають на цукровий діабет, або з факторами ризику цукрового діабету повинні регулярно перевірятися стосовно погіршення контролю рівня глюкози. Вагу слід постійно контролювати.

Ліпіди

Підвищення рівня тригліцеридів, ЛПНЩ та загального холестерину, та зниження рівня холестерину ЛПВЩ спостерігали у клінічних дослідженнях кветіапіну. При зміні рівня ліпідів слід призначати відповідне лікування.

Подовження інтервалу QT

У ході клінічних досліджень та під час застосування згідно з інструкцією для медичного застосування 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 при призначенні кветіапіну пацієнтам з серцево-судинними захворюваннями або пацієнтам з подовженим інтервалом QT в сімейному анамнезі. Також слід дотримуватися обережності при призначенні кветіапіну з іншими лікарськими засобами, що, як відомо, подовжують інтервал QT або при одночасному застосуванні з нейролептиками, особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом подовження інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією або гіпомагніємією.

Кардіоміопатія і міокардит

При проведенні клінічних досліджень, а також протягом постмаркетингового періоду повідомлялося про кардіоміопатію і міокардит (див. Розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів із підозрою на кардіоміопатію або міокардит слід розглянути питання про припинення лікування кветіапіном.

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

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

У ході досліджень 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 для інших антипсихотиків або для інших категорій пацієнтів. Кветіапін слід застосовувати з обережністю пацієнтам з факторами ризику інсульту.

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 плацебо. Однак за даними досліджень 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, яким загрожує ризик аспіраційної пневмонії.

Запори та непрохідність кишечнику

Запор фактор ризику розвитку кишкової непрохідності. При застосуванні кветіапіну були зареєстровані випадки запору та непрохідності кишечнику. Ці повідомлення включають в себе повідомлення про летальні випадки у пацієнтів, які мають більш високий ризик розвитку кишкової непрохідності, включаючи тих пацієнтів, які отримують одночасно декілька лікарських засобів, що знижують перистальтику кишечнику, та/або лікарських засобів, стосовно яких могли бути не зареєстровані повідомлення про те, що вони спричиняють симптоми запору.

Венозна тромбоемболія

На тлі застосування нейролептичних засобів відзначалися випадки венозної тромбоемболії. Оскільки у пацієнтів, які застосовують нейролептики, часто наявні набуті фактори ризику розвитку венозної тромбоемболії, всі можливі фактори ризику її появи слід визначити до та під час терапії кветіапіном та вжити запобіжних заходів.

Панкреатит

Повідомлялося про випадки панкреатиту у клінічних випробуваннях та протягом постмаркетингового застосування, але взаємозв’язок не був встановлений. У повідомленнях протягом постмаркетингового застосування багато пацієнтів мали фактори, відомі як такі, що асоціюються з панкреатитом: збільшення тригліцеридів, жовчні камені, споживання алкоголю.

Додаткова інформація

Дані стосовно застосування кветіапіну у комбінації з дивалпроексом або літієм при маніакальних епізодах помірного або тяжкого ступеня є обмеженими; проте комбінована терапія переносилася добре. Ці дані показали адитивний ефект на третьому тижні лікування.

Лактоза

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

Неправильне використання та зловживання

Зареєстровані випадки неправильного використання та зловживання. Необхідно бути уважними при призначенні кветіапіну пацієнтам з історією зловживання спиртними напоями або наркотиками.

Застосування особам літнього віку

В осіб літнього віку кліренс кветіапіну у плазмі крові в середньому знижується на 30-50 %

порівняно з таким у хворих віком 18-65 років. Крім того, у цієї категорії хворих зазвичай частіше відзначають порушення функцій печінки, центральної нервової системи і серцево-судинної системи. Все це вимагає обережності при застосуванні препарату особам літнього віку.

Порушення функції нирок

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

Порушення функціонування печінки

Застосування кветіапіну хворим з існуючими захворюваннями печінки вимагає обережності. Необхідно приймати запобіжні засоби і при застосуванні супутніх препаратів з потенційною гепатотоксичністю. Перед початком терапії кветіапіном хворим з відомими або передбачуваними порушеннями функції печінки рекомендується провести визначення вмісту трансаміназ. Такі ж дослідження необхідно періодично виконувати і у процесі лікування препаратом.

Лікування кветіапіном слід припинити при розвитку жовтяниці.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

При лікуванні кветіапіном хворі повинні попереджати лікаря про наявність вагітності або планування вагітності. Безпека та ефективність кветіапіну у період вагітності не досліджувались. Тому при призначенні кветіапіну вагітним жінкам слід зважити можливу користь від такої терапії порівняно з потенційним ризиком для плода.

Згідно інформації щодо декількох вагітностей, протягом яких застосовувався кветіапін, повідомлялося про розвиток симптомів неонатальної абстиненції у новонароджених. У новонароджених, матері яких приймали кветіапін у період вагітності, спостерігалися симптоми відміни препарату.

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, що можуть змінюватися за рівнем тяжкості та тривалістю після пологів. Спостерігалися наступні побічні реакції – збудження, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, тремор, сонливість, розлади дихання або розлади харчування. Таким чином, новонароджені повинні знаходитись під ретельним наглядом.

Невідомо, в якій кількості кветіапін проникає у грудне молоко. Зважаючи на потенційні побічні реакції, прийом кветіапіну при годуванні груддю протипоказаний.

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

При застосуванні препарату слід утриматися від керування автотранспортом та виконання робіт, що вимагають підвищеної зосередженості уваги або фізичної координації.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати дорослим 2 рази на добу незалежно від прийому їжі.

Шизофренія

Загальна добова доза протягом перших 4 днів терапії становить 50 мг (1-й день), 100 мг (2-й день), 200 мг (3-й день) та 300 мг (4-й день).

Починаючи з 4-го дня і надалі дозу слід титрувати до меж звичайної ефективної дози 300-450 мг на добу. Залежно від клінічної ефективності та індивідуальної переносимості лікування дозу можна коригувати у межах 150-750 мг на добу.

Перехід з одної дози до іншої відбувається протягом 2 днів, оскільки протягом 1-2 днів рівноважний стан для кветіапіну в організмі ще не досягається. При необхідності збільшити або зменшити дозу препарату рекомендується змінювати дозу кожного разу на 25-50 мг (при прийомі 2 рази на добу).

Біполярні маніакальні розлади

Для монотерапії або для доповнення терапії стабілізаторами настрою загальна добова доза протягом перших 4 днів терапії становить 100 мг (1-й день), 200 мг (2-й день), 300 мг (3-й день) та 400 мг (4-й день). Подальше підвищення дози до 800 мг на добу на 6-й день має відбуватися поетапно зі збільшенням дози не більше ніж на 200 мг на добу.

Підбір дози здійснюється залежно від клінічної відповіді та індивідуальної переносимості препарату.

Дозування препарату для окремих категорій хворих

Особи літнього віку.

Як і інші антипсихотичні препарати, застосовувати препарат при лікуванні хворих літнього віку слід з обережністю, особливо на початку лікування. Лікування слід починати з дози 25 мг/добу. Дозу слід підвищувати щоденно на 25-50 мг/добу до досягнення ефективної дози, яка, вірогідно, буде нижчою, ніж у пацієнтів молодшого віку.

Хворі з порушеннями функції печінки.

Цим категоріям хворих препарат слід застосовувати з обережністю. Початкова доза кветіапіну становить 25 мг/добу. Ця доза може підвищуватися на 25-50 мг/добу до досягнення ефективної дози.

Пропущена доза

У випадку пропуску дози препарат варто прийняти одразу ж, як тільки це виявиться можливим. Однак, якщо вже наближається час прийому наступної дози, необхідно перейти до регулярної схеми прийому, не компенсуючи пропущену дозу. Ні в якому разі не слід приймати подвійну дозу препарату.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування кветіапіну для лікування дітей не досліджували, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування.

Хворі із супутніми серцево-судинними захворюваннями найбільше можуть бути схильні до негативних наслідків передозування.

Дані про передозування кветіапіну обмежені. Описані випадки застосування кветіапіну в дозі, що перевищувала 20 г; летальних випадків зафіксовано не було, пацієнти одужували без наслідків. Після широкого запровадження у медичну практику були дуже рідкісні повідомлення про передозування кветіапіну, результатом якого був летальний наслідок або кома, або подовження QT.

Симптоми. Як правило, це симптоми, що є більш вираженими проявами звичайних фармакологічних ефектів препарату (наприклад сонливість, седативний ефект, тахікардія, артеріальна гіпотензія). Наступні події були зареєстровані в умовах монотерапії передозування кветіапіну: QT-подовження, судомні напади, епілептичний статус, рабдоміоліз, пригнічення дихання, затримка сечі, сплутаність свідомості, марення та/або ажитація.

У пацієнтів з наявним тяжким серцево-судинним захворюванням існує підвищений ризик ефектів передозування.

Лікування. Специфічного антидоту для кветіапіну не існує. При тяжких отруєннях слід також мати на увазі, що отруєння могло бути при прийомі кількох препаратів. У випадках важких отруєнь необхідне проведення інтенсивної терапії, включаючи підтримку прохідності дихальних шляхів, забезпечення адекватної оксигенації і вентиляції, проведення заходів, що підтримують функціонування серцево-судинної системи. Стосовно цієї ситуації в опублікованих повідомленнях описуються випадки усунення серйозних реакцій з боку ЦНС, включаючи кому і делірій, при внутрішньовенному введенні фізостигміну (1-2 мг) під безперервним ЕКГ-моніторингом.

У випадках 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, 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.

До повної нормалізації стану хворого необхідний ретельний медичний нагляд.

Побічні реакції.

Частота виникнення побічних реакцій: дуже часто (≥ 10 %), часто (≥ 1 %, < 10 %), нечасто (≥ 0,1 %, < 1 %), рідкісні (0,01 %, < 0,1 %), дуже рідкісні (< 0,01 %) та невідомої частоти (неможливо оцінити, виходячи з існуючих даних).

При прийомі кветіапіну найчастіше повідомлялося про такі небажані реакції: сонливість, запаморочення, сухість у роті, головний біль, симптоми відміни (припинення застосування) препарату, підвищення рівнів тригліцеридів у сироватці крові, підвищення рівня загального холестерину (особливо холестерину ЛПНЩ), зниження рівня холестерину ЛПВЩ, збільшення маси тіла, зниження гемоглобіну та екстрапірамідні симптоми.

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

З боку крові та лімфатичної системи

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

Часто: лейкопенія (засноване на відхиленні від нормального початкового до потенційно клінічно важливого значення у будь-який час після початкового в усіх дослідженнях. Відхилення лейкоцитів становило $\leq 3\times10^9$ клітин/л у будь-який час); зменшення кількості нейтрофілів; підвищення рівня еозинофілів (засноване на відхиленні від нормального початкового до потенційно клінічно важливого значення у будь-який час після початкового в усіх дослідженнях. Відхилення еозинофілів становило $>1\times10^9$ клітин/л у будь-який час).

Нечасто: тромбоцитопенія (тромбоцити $\leq100\times10^9$/л як мінімум в одному випадку), анемія, зменшення кількості тромбоцитів.

Рідкісні: агранулоцитоз (відхилення нейтрофілів від $>=1,5\times10^9$/л від базового до $<0,5\times10^9$/л у будь-який час протягом лікування).

Невідомо: нейтропенія.

З боку імунної системи

Нечасто: гіперчутливість (у тому числі алергічні реакції шкіри).

Дуже рідкісні: анафілактична реакція.

З боку ендокринної системи

Часто: гіперпролактинемія (рівень пролактину (пацієнти віком >18 років): >20 мкг/л (>869,56 пкмоль/л) чоловіки; >30 мкг/л (>1304,34 пкмоль/л) жінки – у будь-який час); зниження загального T_4, зниження вільного T_4, зниження загального T_3, підвищення ТТГ (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 <0,8х НМН (пкмоль/л) та відхилення ТТГ становить >5 мМО/л у будь-який час).

Нечасто: зниження вільного T_3, гіпотиреоїдизм.

Дуже рідкісні: неадекватна секреція антидіуретичного гормону.

З боку метаболізму та харчування

Дуже часто: підвищення рівнів тригліцеридів у сироватці крові (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); підвищення загального холестерину (особливо холестерину ЛПНЩ) (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) зустрічалося дуже часто. Середнє значення серед пацієнтів з таким підвищенням було 41,7 мг/дл (1,07 ммоль/л)); зниження холестеринуЛПВЩ (холестерин ЛПВЩ: <40 мг/дл (1,025 ммоль/л) чоловіки; <50 мг/дл (1,282 ммоль/л) жінки у будь-який час); підвищення маси тіла (засноване на >7 % збільшенні маси тіла порівняно з початковим. Виникає переважно протягом перших тижнів терапії у дорослих).

Часто: посилення апетиту, підвищення рівня глюкози у крові до рівнів гіперглікемії (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).

Нечасто: гіпонатріємія (зсув від >132 ммоль/л до ≤132 ммоль/л принаймні при одному обстеженні); цукровий діабет, загострення раніше існуючого діабету.

Рідкісні: метаболічний синдром.

Психічні порушення

Часті: незвичайні сни та нічні кошмари, суїцидальні думки та суїцидальна поведінка. Випадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки повідомлялися під час терапії кветіапіном або одразу після припинення лікування препаратом.

Рідкісні: сомнамбулізм та пов’язані з цим явища, такі як розмови уві сні та розлади харчової поведінки у сні.

З боку нервової системи

Дуже часто: запаморочення, сонливість, головний біль, екстрапірамідні симптоми. Сонливість може виникати, як правило, протягом перших 2-х тижнів лікування і зазвичай зникає при подовженні застосування кветіапіном.

Часто: дизартрія.

Нечасто: судоми, синдром неспокійних ніг, тардитивна дискінезія, непритомність.

З боку серця

Часто: тахікардія, пальпітація, постуральна гіпотензія.

Нечасто: пролонгація інтервалу QT, брадикардія.

Кількість пацієнтів, у яких змінювалась тривалість інтервалу QTC від <450 мсек до ≥450 мсек з підвищенням на ≥30 мсек. У плацебо-контрольованих дослідженнях кветіапіну середня зміна та кількість пацієнтів, які мали зсув до клінічно значущого рівня, подібні у групах кветіапіну та плацебо. Брадикардія 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 з цим явищ, які спостерігалися у всіх клінічних дослідженнях кветіапіну.

Невідомої частоти: кардіоміопатія, міокардит.

З боку органів зору

Часто: нечіткість зору.

Нечасто: біль в очах.

З боку судин

Часто: ортостатична гіпотензія.

Рідкісні: венозна тромбоемболія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів

Нечасто: затримка сечовипускання.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення

Часто: диспное.

Нечасто: риніт.

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: сухість у роті.

Часто: запор, диспепсія, блювання (згідно зі збільшенням частоти випадків блювання у пацієнтів літнього віку (≥65 років)).

Нечасто: дисфагія.

Рідкісні: панкреатит, кишкова непрохідність / ілеус.

З боку гепатобіліарної системи

Часто: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові, підвищення рівнів гамма-ГТ.

Нечасто: підвищення рівня аспартаттрансамінази (АСТ) у сироватці крові.

Рідкісні: жовтяниця, гепатит.

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

З боку шкіри та підшкірної тканини

Часто: висипання.

Дуже рідко: в окремих випадках можливі алергічні реакції, включаючи ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса-Джонсона.

Невідомої частоти: токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, реакції лікарського засобу з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), шкірний васкуліт.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Дуже рідко: рабдоміоліз.

Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани

Невідомої частоти: синдром відміни препарату у новонароджених, неонатальна абстиненція.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Нечасто: сексуальна дисфункція.

Рідкісні: приапізм, галакторея, набряки молочних залоз, порушення менструального циклу.

Загальні порушення та реакції у місці введення препарату

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

Часто: легка астенія, периферичний набряк, дратівливість, пірексія, біль у животі, біль у попереку, пропасниця.

Рідкісні: злоякісний нейролептичний синдром, гіпотермія.

Зміни лабораторних показників

Рідкісні: підвищення рівня креатинінфосфокінази у крові. Згідно з повідомленнями клінічних досліджень про побічні реакції, підвищення рівня креатинфосфокінази у крові не пов’язані зі злоякісним нейролептичним синдромом.

Випадки подовженого інтервалу QT, шлуночкової аритмії, раптового нез’ясованого летального наслідку, зупинки серця та аритмії типу «torsade de pointes», були повідомлені при застосуванні нейролептичних лікарських засобів та вважаються специфічними до цього класу препаратів.

Діти

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

Побічні реакції розташовані залежно від їх частоти виникнення з використанням наступних категорій: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); рідко (≥1/10000 до <1/1000) та дуже рідко (<1/10 000)	
З боку обміну речовин та харчування	
Дуже часті:	Посилення апетиту
З боку нервової системи	
Часто:	Непритомність
Дуже часто:	Екстрапірамідні симптоми
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	
Часто:	Риніт
З боку шлунково-кишкового тракту	
Дуже часто:	Блювання
Загальні розлади та реакції у місці введення препарату	
Часто:	Дратівливість[3]
Лабораторні показники	
Дуже часто:	Підвищення рівня пролактину[1], 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 рівню пролактину >100 мкг/л.

2. На основі відхилення вище клінічно значущих границь (адаптовані Національним Інститутом Охорони Здоров'я критерії) або підвищення >20 мм рт. ст. для систолічного або >10 мм рт. ст. для діастолічного артеріального тиску у будь-який час, отриманого з короткострокових (3-6 тижнів) плацебо-контрольованих досліджень з участю дітей та підлітків.

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

Термін придатності.

Таблетки по 25 мг, 100 мг, 200 мг: у блістері – 5 років, у флаконі – 2 роки.

300 мг – 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

По 25 мг або 100 мг, або 200 мг по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці; по 25 мг або 100 мг по 100 таблеток або по 500 таблеток у флаконах; по 200 мг або 300 мг по 100 таблеток у флаконах.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. Фармасайнс Інк. / Pharmascience Inc.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада/

6111 Royalmount Avenue, 100, Montreal, Quebec H4P 2T4, Canada.