

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Кветиксол

(Quetixol)

Склад:

діюча речовина: кветіапін;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 25 мг або 100 мг, або 200 мг кветіапіну фумарату еквівалентно кветіапіну;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; повідон K29-32; кальцію гідрофосфат дигідрат; натрію крохмальгліколят (тип А); лактоза, моногідрат; магнію стеарат;

для 25 мг: оболонка Opadry II Pink 33G34594 (гіпромелоза 6сР; титану діоксид (Е 171); лактоза, моногідрат; макрогол 3350; триацетин; заліза оксид жовтий (Е 172); заліза оксид червоний (Е 172));

для 100 мг: оболонка Opadry II Yellow 33G32578 (гіпромелоза 6сР; титану діоксид (Е 171); лактоза, моногідрат; макрогол 3350; триацетин; заліза оксид жовтий (Е 172));

для 200 мг: оболонка Opadry II White 33G28435 (гіпромелоза 6сР; титану діоксид (Е 171); лактоза, моногідрат; макрогол 3350; триацетин).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг: світло-оранжевого кольору круглі двоопуклі, з написом Q з одного боку;

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

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг: білого кольору овальні двоопуклі, з написом Q з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H04.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії.

Кветіапін – атипичний антипсихотичний засіб. Кветіапін та активний метаболіт норкветіапін взаємодіють з різними типами нейромедіаторних рецепторів. Кветіапін і норкветіапін мають високу селективність до рецепторів серотоніну (5-HT₂) і рецепторів допаміну D₁ і D₂ у головному мозку. Саме ця комбінація рецепторного антагонізму з більшою селективністю до 5-HT₂ рецепторів відносно рецепторів D₂ вважається такою, що сприяє клінічним антипсихотичним ефектам та низькій схильності до екстрапірамідних побічних симптомів препарату Кветиксол порівняно з типовими антипсихотичними препаратами. Кветіапін і норкветіапін також мають високу спорідненість із гістамінергічними та α₁-адренергічними рецепторами, але меншу спорідненість з α₂-адренорецепторами та серотоніновими

5-HT_{1A}-рецепторами. Кветіапін не має спорідненості з холінергічними мускариновими рецепторами або бензодіазепіновими рецепторами, тоді як норкветіапін має помірну або високу спорідненість до декількох підтипів мускаринових рецепторів, що може пояснювати антихолінергічні (мускаринові) ефекти.

Інгібування норкветіапіном (NET), а також часткова агоністична дія на 5HT_{1A}-рецептори може сприяти терапевтичній ефективності препарату Кветиксол у якості антидепресанта.

Фармакодинаміка.

Відомо, що кветіапін активний у тестах на антипсихотичну активність, таку як умовно-рефлекторне уникнення. Кветіапін блокує агоністичний вплив на допамін, що підтверджується результатами оцінки поведінкових реакцій або електрофізіологічних досліджень, а також збільшує концентрацію метаболітів допаміну, нейрохімічну експресію блокування рецепторів D₂.

Відомо, що у ході доклінічних досліджень, під час яких перевірялась тенденція до розвитку екстрапірамідних симптомів, кветіапін мав атипичний профіль активності і відрізнявся від стандартних антипсихотичних препаратів. Кветіапін після тривалого застосування не призводив до надмірної чутливості допамінових D₂-рецепторів. Кветіапін у дозах, ефективних для блокади допамінових D₂-рецепторів, спричиняв лише слабку катаlepsію.

Для кветіапіну після його тривалого введення була продемонстрована селективність для лімбічної системи, яка проявлялася здатністю блокувати деполяризацію в A10 мезолімбічних нейронах, але не в A9 нігростріарних нейронах, у яких міститься допамін.

Клінічна безпека

Відомо, що при лікуванні кветіапіном можливе дозозалежне зниження рівня гормонів щитовидної залози.

Існуючі дані плацебо-контрольованих досліджень з участю пацієнтів літнього віку, які страждають на психоз, пов'язаний із деменцією, показують, що частота виникнення небажаних явищ з боку серцево-судинної системи на 100 пацієнто-років у групі кветіапіну була не вищою, ніж у пацієнтів, які одержували плацебо.

Катаракта

Дані клінічного дослідження з оцінки катарактогенного потенціалу кветіапіну

(200-800 мг/добу) порівняно із рисперидоном (2-8 мг/добу) у пацієнтів із шизофренією або шизоафективним розладом, показали, що відсоток пацієнтів з підвищеним помутнінням кришталика був не вищим у групі пацієнтів, які приймали кветіапін (4 %), порівняно з тими, хто отримував рисперидон (10 %) при застосуванні препарату принаймні 21 місяць.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

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

При рівноважному стані максимальна молярна концентрація активного метаболіту норкветіапіну становить 35 % концентрації кветіапіну. Фармакокінетика кветіапіну та норкветіапіну у межах схваленого діапазону доз є лінійною.

Розподіл.

З білками плазми зв'язується приблизно 83 % кветіапіну.

Метаболізм.

Кветіапін активно метаболізується у печінці, використання радіоактивно міченого кветіапіну виявило, що менше 5 % кветіапіну не метаболізується і виводиться у незміненому вигляді з сечею або фекаліями. У ході досліджень в умовах *in vitro* було встановлено, що CYP3A4 є основним ферментом, відповідальним за метаболізм кветіапіну, зумовлений цитохромом P450. Утворення та виведення норкветіапіну відбувається переважно з участю ізоферменту CYP3A4.

Приблизно 73 % радіоактивної мітки виводиться з сечею та 21 % – з фекаліями.

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

Гальмування ізоферментів CYP в умовах *in vitro* відбувалося тільки при концентрації, яка у 5-50 разів перевищувала концентрацію, що досягається при застосуванні доз для людини у діапазоні від 300 мг до 800 мг на добу. На підставі цих результатів в умовах *in vitro* малоймовірно, що супутнє введення кветіапіну з іншими активними речовинами призведе до клінічно значущого гальмування метаболізму інших активних речовин, зумовленого цитохромом P450.

Виведення.

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

Особливі популяції.

Стать.

Фармакокінетика кветіапіну у жінок та чоловіків не відрізняється.

Пацієнти літнього віку.

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

Пацієнти з порушенням функції нирок.

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

Пацієнти з порушенням функції печінки.

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

Діти.

Існують фармакокінетичні дані отримані у дітей, які приймали 400 мг кветіапіну двічі на добу. При отриманні терапевтичної дози рівні початкової сполуки кветіапіну у дітей та підлітків (10-17 років) були загалом подібними до дорослих, хоча C_{max} у дітей була на більш високому рівні, ніж у дорослих. AUC і C_{max} для норкветіапіну були вищими, приблизно 62 % та 49 % у дітей (10-12 років), та 28 % та 14 % у підлітків (13-17 років) відповідно порівняно з дорослими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування шизофренії.

Лікування біполярних розладів:

- для лікування маніакальних епізодів від помірного до важкого ступеня, пов'язаних з біполярними розладами;
- для лікування великих депресивних епізодів, пов'язаних з біполярними розладами;
- для профілактики рецидивів у пацієнтів з біполярними розладами, у яких маніакальні напади піддавалися лікуванню кветіапіном.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.

- Одночасний прийом інгібіторів цитохрому P450 3A4, таких як інгібітори ВІЛ-протеази, азольних протигрибкових препаратів, еритроміцину, кларитроміцину та нефазодону (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Зважаючи на те, що кветіапін у першу чергу діє на центральну нервову систему (ЦНС), Кветиксол слід з обережністю застосовувати в комбінації з іншими препаратами, що мають подібну дію, та з алкоголем.

Фармакокінетика літію не змінювалась при його одночасному застосуванні з кветіапіном. Існують дані, що у рандомізованому дослідженні тривалістю 6 тижнів при порівнянні комбінації літію з кветіапіном та плацебо з кветіапіном у дорослих пацієнтів, які страждають на гостру манію, спостерігали підвищення частоти випадків виникнення екстрапірамідних явищ (особливо тремору), сонливості та збільшення маси тіла 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.

Фармакокінетика кветіапіну суттєво не змінюється при одночасному застосуванні з рисперидоном або галоперидолом. Одночасне застосування кветіапіну та тіоридазину призводить до підвищення кліренсу кветіапіну приблизно на 70 %.

У процесі дослідження багаторазового застосування дози з метою оцінки фармакокінетики кветіапіну, який призначали до та під час лікування карбамазепіном (відомим індуктором печінкового ферменту), супутнє застосування карбамазепіну суттєво підвищувало кліренс кветіапіну. Це підвищення кліренсу знижувало системну експозицію кветіапіну (яка вимірювалась за площею AUC) до рівня, що становив в середньому 13 % експозиції під час застосування самого кветіапіну, хоча у деяких пацієнтів спостерігався більший ефект. Внаслідок цієї взаємодії можливе зниження концентрації у плазмі крові, а отже, для кожного пацієнта залежно від клінічної відповіді слід розглядати необхідність збільшення дози Кветиксолу. Супутнє застосування Кветиксолу з фенітоїном (ще одним індуктором мікосомального ферменту) призводить до підвищення кліренсу кветіапіну до 450 %. Для пацієнтів, які приймають індуктор печінкового ферменту, починати терапію кветіапіном можна тільки у випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування кветіапіну переважає ризики, пов'язані з відміною індуктора печінкового ферменту. Важливо, що будь-які зміни у прийомі індуктора мають бути поступовими. Доза кветіапіну може бути знижена при відміні фенітоїну, карбамазепіну чи інших індукторів печінкових ферментів або при заміні препаратом, який не має індукуючого впливу на мікосомальні ферменти печінки (наприклад вальпроат натрію).

CYP3A4 є ключовим ферментом, що бере участь у метаболізмі кветіапіну, який опосередкований цитохромом P450. При дослідженні взаємодії у здорових добровольців супутнє застосування кветіапіну (25 мг) з кетоконазолом (інгібітором CYP 3A4) спричиняло підвищення

AUC кветіапіну у 5-8 разів. Таким чином, супутнє застосування кветіапіну з інгібіторами CYP 3A4 протипоказане. Також не рекомендується вживати грейпфрутовий сік протягом періоду лікування кветіапіном.

Фармакокінетика кветіапіну не змінювалася після одночасного застосування з циметидином, відомим інгібітором ферменту P450.

Фармакокінетика кветіапіну незначно змінювалася після його одночасного застосування з антидепресантами іміпраміном (відомим інгібітором CYP2D6) або флуоксетином (відомим інгібітором CYP3A4 та CYP2D6).

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

Дослідження щодо взаємодії із серцево-судинними препаратами не проводили.

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

У пацієнтів, які застосовували кветіапін, відзначалися випадки помилкових позитивних результатів ферментного імуноаналізу на наявність метадону та трициклічних антидепресантів. Рекомендується перевіряти сумнівні результати скринінгового імуноаналізу за допомогою відповідного хроматографічного методу.

Особливості застосування.

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

Діти.

Кветіапін не рекомендується для застосування дітям та підліткам віком до 18 років через відсутність даних щодо застосування препарату цій віковій групі. Клінічні дослідження кветіапіну показали, що, окрім відомого профілю безпеки, визначеного для дорослих (див. розділ «Побічні реакції»), частота деяких небажаних явищ є вищою у дітей, ніж у дорослих (підвищений апетит, зростання рівня пролактину в сироватці крові, блювання, риніт, синкопе), або можуть мати відмінні ускладнення у дітей та підлітків (екстрапірамідні симптоми та дратівливість), а також визначалося підвищення артеріального тиску, що раніше не спостерігалось у ході досліджень з участю дорослих пацієнтів. Крім цього, у дітей спостерігалися зміни показників функції щитовидної залози.

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

Відомо, що під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень кветіапіном з участю пацієнтів дитячого віку лікування кветіапіном супроводжувалося підвищеною, порівняно з плацебо, частотою екстрапірамідних симптомів (ЕПС) у пацієнтів, яких лікували з приводу

шизофренії, біполярної манії та депресії (див. розділ «Побічні реакції»).

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення.

Депресія, асоційована з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних думок, самоушкоджень і суїциду (подій, пов'язаних із суїцидом). Такий ризик зберігається до встановлення вираженої ремісії. Оскільки покращення може не спостерігатися протягом перших тижнів лікування або довше, за станом пацієнтів слід ретельно спостерігати до часу появи такого покращення. Згідно 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 призначають кветіапін, можуть також асоціюватися з підвищеним ризиком пов'язаних із суїцидом явищ. Крім того, ці захворювання можуть протікати одночасно з депресивними епізодами. Отже, при лікуванні інших психічних розладів слід вживати таких самих запобіжних заходів, яких дотримуються при лікуванні депресивних епізодів.

Пацієнти з пов'язаними із суїцидом явищами в анамнезі або ті, хто демонструє значний ступінь суїцидальних думок до початку лікування, мають вищий ризик суїцидальних думок або суїцидальних спроб і потребують ретельного моніторингу під час лікування. Відомо, що метааналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень із застосуванням антидепресивних лікарських засобів з участю дорослих пацієнтів із психічними розладами показав підвищений ризик суїцидальної поведінки на тлі лікування антидепресантами порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років.

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

У короткотривалих плацебо-контрольованих дослідженнях з участю пацієнтів із тяжкими депресивними епізодами при біполярних розладах підвищений ризик виникнення подій, пов'язаних із суїцидом, спостерігали у молодих пацієнтів (віком до 25 років), яких лікували кветіапіном, порівняно з тими, яких лікували плацебо (3,0 % проти 0 % відповідно).

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 (див. розділ «Побічні реакції»).

Ортостатична гіпотензія.

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

Кветиксол слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі встановленими серцево-судинними та церебро-васкулярними захворюваннями або іншими станами, що можуть призвести до гіпотензії. Кветіапін може спричинити ортостатичну гіпотензію, особливо під час початкового періоду поступового збільшення дози. Якщо це трапиться, то потрібно зменшити дозу або швидкість поступового збільшення дози. Режим повільного титрування може бути розглянутий для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Судоми.

Не було різниці між частотою виникнення судом у пацієнтів, які приймали кветіапін, та у тих, хто приймав плацебо. Немає даних про частоту виникнення судом у пацієнтів із судомними порушеннями в анамнезі. Як і при лікуванні іншими антипсихотичними препаратами, рекомендується бути обережними при призначенні препарату пацієнтам із судомами в анамнезі.

Екстрапірамідні симптоми.

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

Пізня дискінезія.

При появі ознак та симптомів тардивної дискінезії слід розглянути питання про необхідність зниження дози або припинення застосування препарату.

Симптоми пізньої дискінезії можуть погіршуватися, і виникати навіть після припинення терапії (див. розділ «Побічні реакції»).

Сонливість та запаморочення.

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

Синдром нічного апное.

Були повідомлення про виникнення синдрому нічного апное у пацієнтів, які приймали кветіапін, тому слід з обережністю застосовувати кветіапін пацієнтам, які мають синдром нічного апное в анамнезі або знаходяться у групі ризику його розвитку, наприклад пацієнти з надмірною масою тіла/ожирінням, пацієнти чоловічої статі, пацієнти, які отримують супутню терапію препаратами, що пригнічують ЦНС.

Злоякісний нейролептичний синдром.

Злоякісний нейролептичний синдром може бути пов'язаний з лікуванням антипсихотичними препаратами, включаючи кветіапін. Клінічні прояви включають гіпертермію, зміну психічного стану, ригідність м'язів, вегетативну нестабільність та підвищення рівня креатинфосфокінази. У такому разі слід припинити застосування препарату та розпочати відповідне лікування.

Тяжка нейтропенія та агранулоцитоз.

Відомо, що у ході досліджень із застосуванням кветіапіну виникала тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$). Більшість випадків тяжкої нейтропенії виникали впродовж кількох місяців після початку терапії кветіапіном. Очевидної дозозалежності немає. У постмаркетинговому періоді повідомляли про випадки тяжкої нейтропенії з летальним наслідком. Можливі фактори ризику виникнення нейтропенії включають зниження числа лейкоцитів, що спостерігалось раніше, та наявність в анамнезі нейтропенії, спричиненої лікарськими засобами. Мали місце випадки агранулоцитозу у пацієнтів без попередньо існуючих факторів ризику. Застосування кветіапіну пацієнтам з кількістю нейтрофілів $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ слід припинити. Необхідно спостерігати за пацієнтами щодо виявлення у них симптомів інфекції та стежити за кількістю нейтрофілів (поки вона не буде перевищувати $1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Слід розглядати можливість розвитку нейтропенії у пацієнтів з інфекцією, особливо у разі відсутності очевидних сприяючих чинників(а), а також у пацієнтів із пропасницею нез'ясованого ґенезу, та застосовувати відповідні клінічні заходи. Пацієнтам слід рекомендувати негайно повідомити про появу симптомів, які відповідають агранулоцитозу або інфекції (наприклад підвищення температури, слабкість, млявість або біль у горлі), у будь-який період лікування кветіапіном, а також слід своєчасно здійснювати моніторинг кількості лейкоцитів та абсолютного числа нейтрофілів, особливо при відсутності провокуючих факторів.

Антихолінергічні (мускаринові) ефекти.

Норкветіапін, активний метаболіт кветіапіну, має помірну або високу спорідненість до декількох підтипів мускаринових рецепторів. Це сприяє виникненню побічних реакцій, що відображає антихолінергічні ефекти при застосуванні кветіапіну у рекомендованих дозах, при одночасному застосуванні кветіапіну та інших препаратів, що мають антихолінергічні ефекти, та в умовах передозування. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують ліки, що мають антихолінергічні (мускаринові) ефекти. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам із затримкою сечі, значною гіпертрофією передміхурової залози, кишковою непрохідністю, підвищеним внутрішньоочним тиском або закритокутовою глаукомою, що наявні у пацієнта на момент лікування або в анамнезі (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Фармакодинамічні властивості», «Передозування»).

Раптове припинення прийому препарату.

Після раптового припинення лікування високими дозами антипсихотичних препаратів дуже рідко були описані гострі симптоми відміни, такі як нудота, блювання, головний біль, діарея, запаморочення, дратівливість та безсоння. Повідомляли про рецидиви психотичних симптомів та появу таких розладів як мимовільні рухи (наприклад акатизія, дистонія та дискінезія). Тому рекомендується поступове припинення прийому препарату як мінімум від 1 до 2 тижнів.

Взаємодії.

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

Одночасне застосування кветіапіну з потужними індукторами печінкового ферменту, такими як карбамазепін або фенітоїн, суттєво знижує концентрацію кветіапіну у плазмі крові, що може зменшити його ефективність. Лікування Кветиксолом пацієнтів, які отримують індуктор печінкового ферменту, можна розпочинати лише в тому випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування препарату 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 повідомляли про збільшення маси тіла, яку при застосуванні антипсихотичних препаратів слід контролювати та коригувати належним чином відповідно до рекомендацій щодо застосування антипсихотиків.

Гіперглікемія.

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

Ліпіди.

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

Збільшення інтервалу QT.

При проведенні клінічних досліджень та застосуванні кветіапіну відповідно до інструкції не відзначалося стійкого збільшення абсолютної величини інтервалу QT. У рамках

постмаркетингового застосування подовження інтервалу QT було зафіксовано при прийомі терапевтичних доз (див. розділ «Побічні реакції») та при передозуванні (див. розділ «Передозування»). Як і у випадку з іншими антипсихотиками, слід дотримуватися обережності при призначенні кветіапіну пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями або пацієнтам з подовженим інтервалом QT в сімейному анамнезі. У разі призначення кветіапіну одночасно з препаратами, які збільшують інтервал QT, або іншими нейролептиками, необхідно дотримуватися обережності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом збільшення інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією або гіпомagneмією.

Кардіоміопатія та міокардит.

Були повідомлення про виникнення кардіоміопатії та міокардиту при прийомі кветіапіну у клінічних дослідженнях та протягом постмаркетингового періоду (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів із підозрою на кардіоміопатію або міокардит слід розглянути питання про припинення лікування кветіапіном.

Пацієнти літнього віку з психозом, пов'язаним з деменцією.

Кветиксол не схвалений для лікування психозу, пов'язаного з деменцією.

У хворих на деменцію при застосуванні деяких атипсових антипсихотиків спостерігалось підвищення майже в 3 рази ризику виникнення небажаних цереброваскулярних 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 наявністю факторів ризику розвитку інсульту.

За даними метааналізу атипсових 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 двох 10-тижневих плацебо-контрольованих досліджень застосування кветіапіну в однакових популяціях (середній вік 83 роки, діапазон 56-99 років) летальність у пацієнтів, які лікувалися кветіапіном, становила 5,5 % порівняно з 3,2 % у плацебо-групі. Летальність пацієнтів під час досліджень була з різних причин, що є очікуваними для цієї популяції пацієнтів.

Пацієнти літнього віку з хворобою Паркінсона/паркінсонізмом.

Ретроспективне дослідження популяційного рівня, в якому вивчали застосування кветіапіну для лікування пацієнтів із великими депресивними розладами, показало підвищений ризик летального наслідку у пацієнтів віком від 65 років під час застосування кветіапіну. Цей зв'язок не був відзначений при вилученні із дослідження пацієнтів з хворобою Паркінсона. Необхідно дотримуватися обережності при призначенні кветіапіну пацієнтам літнього віку з хворобою Паркінсона.

Дисфагія.

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

пневмонії.

Запори та непрохідність кишечника.

Запор є фактором ризику розвитку кишкової непрохідності. При застосуванні кветіапіну були зареєстровані випадки запору та непрохідності кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Ці повідомлення включають 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 кишечника, та/або можуть не повідомити про симптоми запору. Пацієнтів з кишковою непрохідністю/ілеусом слід контролювати шляхом ретельного моніторингу та надання невідкладної медичної допомоги.

Ефекти з боку печінки.

У разі появи жовтяниці застосування кветіапіну потрібно припинити.

Венозна тромбоемболія.

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

Панкреатити.

У клінічних дослідженнях та протягом постмаркетингового періоду повідомляли про випадки панкреатиту. Серед повідомлень у маркетингових звітах зазначалося, що багато пацієнтів, хоча і не всі, мали фактори, які, як відомо, пов'язані з панкреатитом, такі як підвищення рівня тригліцеридів, жовчні камені і вживання алкоголю.

Додаткова інформація.

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

Неправильне застосування та зловживання.

Повідомляли про випадки неправильного застосування та зловживання препаратом. Слід з обережністю призначати кветіапін пацієнтам, які в анамнезі мають зловживання алкоголем та наркотиками.

Лактоза.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Безпека та ефективність препарату у період вагітності не встановлені, тому препарат Кветиксол слід призначати лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода.

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

Період годування груддю

Ступінь екскреції кветіапіну у грудне молоко не визначений, тому необхідно припинити годування груддю під час лікування препаратом.

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

З огляду на те, що препарат головним чином діє на центральну нервову систему, кветіапін може негативно впливати на види діяльності, що вимагають розумової пильності. Тому 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 призначене дозування, що відповідає його стану. Кветиксол можна приймати незалежно від прийому їжі.

Дорослі

Для лікування шизофренії

Кветіапін потрібно приймати двічі на добу.

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.

Для лікування маніакальних епізодів від помірного до важкого ступеня, пов'язаних з біполярним розладом

Кветіапін потрібно приймати двічі на добу.

Загальна добова доза протягом перших чотирьох 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/добу на 6-й день має відбуватися поетапно зі збільшенням дози не більше ніж на 200 мг/добу.

Залежно від клінічної ефективності та переносимості препарату доза може становити від 200 мг до 800 мг/добу. Звичайна ефективна доза знаходиться у межах від 400 мг до 800 мг/добу.

Для лікування великих депресивних епізодів, пов'язаних з біполярними розладами

Препарат Кветиксол слід застосовувати 1 раз на добу перед сном. Загальна добова доза для перших чотирьох днів лікування становить 50 мг (у 1-й день), 100 мг (на 2-й день), 200 мг (на 3-й день) і 300 мг (на 4-й день). Рекомендована добова доза – 300 мг. За даними клінічних досліджень, у групі застосування 600 мг не спостерігалось додаткових переваг порівняно з групою застосування 300 мг. Доза 600 мг може бути ефективною для окремих пацієнтів. Дози вище 300 мг повинен призначати лікар з досвідом лікування біполярного розладу. Дані клінічних досліджень показують, що для окремих пацієнтів у випадку виникнення проблем, пов'язаних з непереносимістю препарату, слід розглянути питання про зниження дози до мінімальної – 200 мг.

Для профілактики рецидивів у пацієнтів з біполярними розладами

Для попередження наступних маніакальних, змішаних або депресивних епізодів при біполярному розладі пацієнтам, у яких була відповідь на застосування Кветиксолу при невідкладному лікуванні біполярного розладу, слід продовжувати лікування препаратом Кветиксол у тій самій призначеній дозі. Дозу Кветиксолу можна коригувати у межах діапазону доз від 300 мг до 800 мг/добу, залежно від клінічної відповіді і переносимості кожного окремого пацієнта (2 рази на добу). Важливо, щоб для підтримуючої терапії застосовували найнижчі ефективні дози.

Особливі особливості лікування

Як і інші антипсихотичні препарати, Кветиксол слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку, особливо на початку лікування та підбору дози. Може знадобитися більш повільне титрування дози препарату, а добова терапевтична доза може бути нижчою, ніж та, що застосовують молодшим пацієнтам, залежно від клінічної відповіді і переносимості кожного окремого пацієнта. Середній плазматичний кліренс кветіапіну був знижений на

30-50 % в осіб літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами. У пацієнтів віком понад 65 років з депресивними епізодами при біполярному розладі безпеку та ефективність не досліджували.

Порушення функції нирок

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

Порушення функції печінки

Кветіапін активно метаболізується у печінці. Тому препарат Кветиксол слід застосовувати з обережністю пацієнтам з відомими порушеннями функції печінки, особливо протягом

початкового періоду підбору дози. Лікування пацієнтів з порушеннями функції печінки слід починати з дози 25 мг/добу. Дозу можна збільшувати щоденно на 25-50 мг/добу до досягнення ефективної дози, залежно від клінічної відповіді та переносимості кожного окремого пацієнта.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування препарату для лікування дітей (віком до 18 років) не досліджували, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування.

Симптоми.

У цілому симптоми та прояви передозування, про які повідомляли, були наслідком посилення відомих фармакологічних ефектів препарату, таких як сонливість та седація, тахікардія, артеріальна гіпотензія та антихолінергічні ефекти.

Передозування може призвести до пролонгації інтервалу QT, судом, епілептичного статусу, рабдоміолізу, пригнічення дихання, затримки сечі, сплутаної свідомості, марення та/або збудження, коми та летального наслідку. Пацієнти з існуючим тяжким серцево-судинним захворюванням можуть мати збільшений ризик появи ефектів передозування.

Лікування.

Специфічного антидоту до кветіапіну немає. У разі тяжкої інтоксикації слід розглянути необхідність застосування різнонаправлених заходів та рекомендуються процедури інтенсивної терапії, включаючи відновлення та підтримання прохідності дихальних шляхів, забезпечення адекватної оксигенації та вентиляції легенів, моніторинг та підтримку діяльності серцево-судинної системи.

Базуючись на даних опублікованої літератури, пацієнтів з делірієм, ажитацією та антихолінергічним синдромом можна лікувати введенням фізостигміну (1-2 мг) під безперервним ЕКГ-моніторингом. Але це лікування не рекомендоване у якості стандартного через потенційні негативні ефекти фізостигміну на серцеву провідність. Фізостигмін можна використовувати лише тоді, коли відсутні аберації на ЕКГ. Не можна застосовувати фізостигмін у разі порушень ритму, блокади серця будь-якого ступеня або розширення комплексу QRS.

У разі передозування кветіапіном стійку артеріальну гіпотензію лікувати шляхом застосування відповідних заходів, таких як внутрішньовенне введення рідини та/або симпатоміметиків.

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

У випадку тяжкого передозування можливе промивання шлунка (після інтубації, якщо пацієнт знепритомнів), але не пізніше ніж через 1 годину після прийому препарату, можна застосувати активоване вугілля разом з проносним засобом.

Ретельний медичний контроль та моніторинг проводити до повного одужання пацієнта.

Побічні реакції.

При прийомі кветіапіну найчастіше повідомляли про такі небажані реакції (10 %): сонливість, запаморочення, сухість у роті, головний біль, синдром відміни, підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові, підвищення рівня загального холестерину в сироватці крові (переважно холестерину ЛПНЩ), зниження рівня холестерину ЛПВЩ, збільшення маси тіла, зниження рівня гемоглобіну та екстрапірамідні симптоми.

Частоту побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (частоту неможливо визначити на основі існуючих даних).

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

З боку імунної системи: нечасто – гіперчутливість (включаючи шкірні алергічні реакції); дуже рідко – анафілактична реакція⁵.

З боку ендокринної системи: часто – гіперпролактинемія¹⁵, зниження загального T_4 ²⁴, зниження вільного T_4 ²⁴, зниження загального T_3 ²⁴, підвищення ТТГ²⁴; нечасто – зменшення вільного T_3 ²⁵, гіпотиреоз²¹; дуже рідко – порушення секреції антидіуретичного гормону.

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

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

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

З боку серця: часто – тахікардія⁴, посилене серцебиття²³; нечасто – подовження інтервалу QT^{1,12,18}, брадикардія³², частота невідома – кардіоміопатія та міокардит.

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

З боку органів зору: часто – нечіткість зору.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення: часто – задишка²³; нечасто – риніт.

З боку травної системи: дуже часто – сухість у роті; часто – запор, диспепсія, блювання²⁵;
нечасто – дисфагія⁷; рідко – панкреатит¹, кишкова непрохідність/ілеус.

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

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже рідко – ангіоневротичний набряк⁵, синдром Стівенса-Джонсона⁵; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, DRESS-синдром з еозинофілією та системними проявами, частота невідома – шкірний васкуліт.

З боку опорно-рухового апарату: дуже рідко – рабдоміоліз.

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

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

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

Загальні порушення: дуже часто – симптоми відміни^{1,9}; часто – легка астенія, периферичні набряки, дратівливість, пірексія; рідко – зловиясний нейрорептичний синдром¹, гіпотермія.

Лабораторні показники: рідко – підвищення рівня креатинфосфокінази¹⁴.

Примітки:

1 – див. розділ «Особливості застосування»;

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

3 – асимптоматичне підвищення (зсув від норми до $>3 \times \text{ВМН}$ у будь-який час) рівнів трансаміназ (АЛТ, АСТ) або гамма-ГТ (глутамілтрансферази) спостерігали у деяких пацієнтів при застосуванні кветіапіну. Такі підвищення були зазвичай оборотними при продовженні лікування кветіапіном.

4 – як і інші антипсихотичні лікарські засоби, що блокують α_1 -адренергічні рецептори, кветіапін часто може спричиняти ортостатичну гіпотензію, що супроводжується запамороченням, тахікардією та у деяких пацієнтів – непритомністю, особливо протягом періоду підбору початкової дози (див. розділ «Особливості застосування»).

5 – підрахунок частоти цих побічних реакцій проводили лише за даними постмаркетингового застосування кветіапіну.

- 6 - рівень глюкози у крові натще ≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л) або рівень глюкози у крові після їжі ≥ 200 мг/дл ($\geq 11,1$ ммоль/л) як мінімум в одному випадку.
- 7 - зростання частоти виникнення дисфагії при застосуванні кветіапіну порівняно з плацебо спостерігалось тільки у ході клінічних досліджень біполярної депресії.
- 8 - засноване на $>7\%$ збільшенні маси тіла порівняно з початковим. Виникає переважно протягом перших тижнів терапії у дорослих.
- 9 - симптоми відміни, які спостерігалися найчастіше у ході короткочасних плацебо-контрольованих клінічних досліджень монотерапії, в яких оцінювали симптоми відміни: безсоння, нудота, головний біль, діарея, блювання, запаморочення та дратівливість. Частота цих реакцій суттєво знижувалася через тиждень припинення лікування.
- 10 - рівень тригліцеридів ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,258$ ммоль/л) (пацієнти віком ≥ 18 років) або ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,694$ ммоль/л) (пацієнти віком <18 років), як мінімум в одному випадку.
- 11 - рівень холестерину ≥ 240 мг/дл ($\geq 6,2064$ ммоль/л) (пацієнти віком ≥ 18 років) або ≥ 200 мг/дл ($\geq 5,172$ ммоль/л) (пацієнти віком <18 років) як мінімум в одному випадку.
- Підвищення рівня холестерину ЛПНЩ ≥ 30 мг/дл ($\geq 0,769$ ммоль/л) виникали дуже часто. Середнє значення серед пацієнтів з таким підвищенням було $41,7$ мг/дл ($1,07$ ммоль/л).
- 12 - див. текст нижче.
- 13 - тромбоцити $\leq 100 \times 10^9$ /л як мінімум в одному випадку.
- 14 - згідно з повідомленнями про побічні реакції у клінічних дослідженнях, підвищення рівня креатинфосфокінази у крові не пов'язані зі зловживанням нейрорептичним синдромом.
- 15 - рівень пролактину (пацієнти віком >18 років): >20 мкг/л ($>869,56$ пкмоль/л) чоловіки; >30 мкг/л ($>1304,34$ пкмоль/л) жінки - у будь-який час.
- 16 - може призвести до падіння.
- 17 - холестерин ЛПВЩ: <40 мг/дл ($1,025$ ммоль/л) чоловіки; <50 мг/дл ($1,282$ ммоль/л) жінки у будь-який час.
- 18 - кількість пацієнтів, у яких змінювалася тривалість інтервалу QT_c від <450 мсек до ≥ 450 мсек з підвищенням на ≥ 30 мсек. У плацебо-контрольованих дослідженнях кветіапіну середня зміна та кількість пацієнтів, які мали зсув до клінічно значущого рівня, подібні у групах кветіапіну та плацебо.
- 19 - зсув від > 132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л принаймні при одному обстеженні.

20 – про випадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки повідомляли під час терапії кветіапіном або одразу після припинення лікування препаратом (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

21 – див. розділ «Фармакологічні властивості».

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

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

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

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

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

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

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

29 – згідно з повідомленнями про побічні реакції щодо метаболічного синдрому з усіх клінічних досліджень кветіапіну.

30 – під час клінічних досліджень у деяких пацієнтів спостерігали погіршення більш ніж одного з метаболічних факторів: маси тіла, рівня глюкози у крові та рівня ліпідів (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

33 – на основі даних одного ретроспективного нерандомізованого епідеміологічного дослідження.

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

Повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції (SCARs), включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS-синдром з еозинофілією та системними проявами, що були пов'язані з терапією кветіапіном.

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

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

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

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

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

З боку судин: дуже часто – підвищення артеріального тиску².

З боку дихальної системи: часто – риніт.

З боку травної системи: дуже часто – блювання.

Загальні розлади: часто – дратівливість³.

Примітки:

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

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

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

4 – див. розділ «Фармакологічні властивості».

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у пачці картонній.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Актавіс Лтд. / Actavis Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

BLB015, BLB016, Булебел Індастріал Естейт, м. Зейтун, ZTN3000, Мальта /

BLB015, BLB016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun, ZTN3000, Malta.

Заявник.

ЗАТ «Фармліга» / UAB «Farmlyga».

Місцезнаходження заявника.

вул. Антакальньо, буд. 48А-304, Вільнюс, Литовська Республіка / Antakalnio g. 48A-304, Vilnius, Republic of Lithuania.