

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**13.05.2013 № 367**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/8372/01/01**  
**№ UA/8372/01/02**  
**№ UA/8372/01/03**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**01.12.2016 № 1299**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**КВЕТИРОН 25**  
**(QUETIRON 25)**

**КВЕТИРОН 100**  
**(QUETIRON 100)**

**КВЕТИРОН 200**  
**(QUETIRON 200)**

**Склад:**

*діюча речовина:* кветіапін;

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

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

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

Кветирон 25: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору.

Кветирон 100: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору, з рискою.

Кветирон 200: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору, з рискою.

**Фармакотерапевтична група.**

Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H04.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Кветіапін – атипичний антипсихотичний засіб. Кветіапін і активний метаболіт норкветіапін взаємодіють з різними типами нейромедіаторних рецепторів. Кветіапін і норкветіапін мають високу селективність до рецепторів серотоніну (5-HT<sub>2</sub>) і рецепторів допаміну D<sub>1</sub> і D<sub>2</sub> у

головному мозку. Вважається, що антипсихотичні властивості та незначна здатність кветіапіну спричинювати екстрапірамідні симптоми зумовлюються саме таким комбінованим антагоністичним впливом на ці рецептори при більш високій селективності до рецепторів 5HT<sub>2</sub> порівняно із селективністю до рецепторів D<sub>2</sub>. Крім того, норкветіапін має високу спорідненість з рецепторами з транспортерами норепінефрину. Кветіапін і N-дезалкілкетіапін також мають високу спорідненість з гістамінергічними та α<sub>1</sub>-адренергічними рецепторами, але меншу спорідненість з α<sub>2</sub>-адренорецепторами та серотоніновими 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторами. Кветіапін не має спорідненості з холінергічними мускариновими рецепторами або бензодіазепіновими рецепторами.

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 D<sub>2</sub>. Ступінь участі N-дезалкілового метаболіту кветіапіну у розвитку фармакологічної активності кветіапіну у людини залишається невідомим.

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 D<sub>2</sub>-рецепторів. Кветіапін у дозах, ефективних для блокади допамінових D<sub>2</sub>-рецепторів, спричинював лише слабку каталепсію. Для кветіапіну після його тривалого введення була продемонстрована селективність для лімбічної системи, яка проявлялась здатністю блокувати деполяризацію в A10 мезолімбічних нейронах, але не в A9 нігростріарних нейронах, в яких міститься допамін.

#### Фармакокінетика.

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

#### Всмоктування.

Кветіапін після перорального введення добре всмоктується та активно метаболізується.

#### Розподіл і метаболізм.

При прийомі після їди не відбувається значної зміни біодоступності кветіапіну. З білками плазми зв'язується приблизно 83 % кветіапіну. При рівноважному стані максимальна молярна концентрація активного метаболіту норкветіапін становить 35 % концентрації кветіапіну.

У ході досліджень в умовах *in vitro* було встановлено, що CYP3A4 є основним ферментом, відповідальним за метаболізм кветіапіну, обумовлений цитохромом P450. Утворення та виведення норкветіапіну відбувається переважно за участю ізоферменту CYP3A4.

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

#### Виведення.

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

#### Діти.

Немає даних.

#### 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 м<sup>2</sup>) середній кліренс кветіапіну у плазмі знижується приблизно на 25 %, але індивідуальні величини кліренсу залишаються в межах діапазону величин у здорових добровольців.

*Пацієнти з порушенням функції печінки.*

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

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Шизофренія.

Біполярні розлади, включаючи:

- маніакальні епізоди, пов'язані з біполярними розладами;
- великі депресивні епізоди, пов'язані з біполярними розладами.

Профілактика рецидивів у пацієнтів із біполярними розладами, у яких маніакальні напади піддавалися лікуванню кветіапіном.

### **Протипоказання.**

Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Однотимчасне застосування інгібіторів цитохрому P450 3A4, таких як інгібітори ВІЛ-протеази, азольні протигрибкові препарати, еритроміцин, кларитроміцин і нефазодон (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

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

СYP 3A4 є ключовим ферментом, який бере участь у цитохром P450-опосередкованому метаболізмі кветіапіну. При дослідженні взаємодії у здорових добровольців сумісне застосування кветіапіну (25 мг) та кетоконазолу (інгібітор СYP 3A4) призвело до підвищення AUC кветіапіну в 5-8 разів. Таким чином, сумісне застосування кветіапіну з інгібіторами СYP 3A4 протипоказано. Також не рекомендується вживати грейпфрутовий сік протягом лікування кветіапіном.

Однотимчасне застосування кветіапіну та карбамазепіну (індуктора мікросомальних ферментів печінки) призводить до підвищення кліренсу кветіапіну. При одночасному застосуванні кветіапіну і фенітоїну (або інших індукторів печінкових ферментів, таких як карбамазепін, барбітурати, рифампіцин) може істотно зменшитись системний вплив кветіапіну, отже, може виникнути необхідність у підвищенні дози кветіапіну для збереження контролю психотичної симптоматики. Доза кветіапіну може бути знижена при відміні фенітоїну, карбамазепіну чи інших індукторів печінкових ферментів або при заміні препаратом, який не має індукуючого впливу на мікросомальні ферменти печінки (наприклад вальпроат натрію).

Для пацієнтів, які приймають індуктор печінкового ферменту, починати терапію Кветироном можна тільки у випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування Кветирону переважає ризики, пов'язані з відміною індуктора печінкового ферменту. Важливо, щоб будь-які зміни в прийомі індуктора були поступовими.

Після супутнього введення кветіапіну і таких антидепресантів, як іміпрамін (відомий інгібітор СYP 2D6) або флуоксетин (відомий інгібітор СYP 3A4 і СYP 2D6), не відбувалось значної зміни фармакокінетики кветіапіну.

Фармакокінетика літію при одночасному призначенні кветіапіну не змінюється.

Фармакокінетика вальпроату натрію та кветіапіну при одночасному застосуванні не змінюється.

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

Фармакокінетика кветіапіну істотно не змінюється при одночасному застосуванні з циметидином, який є інгібітором цитохрому P450. Одночасне призначення кветіапіну та антидепресанту іміпраміну (інгібітор CYP 2D6) або флуоксетину (інгібітор CYP 3A4 і CYP 2D6) не спричиняє значущих змін фармакокінетики.

Дослідження взаємодії з серцево-судинними препаратами не проводились.

Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні кветіапіну з лікарськими засобами, які порушують електролітний баланс або подовжують інтервал QT, наприклад іншими нейролептичними засобами, антиаритмічними засобами класу IA і III, галофантрином, левометадилу ацетатом, мезоридазиним, тіоридазиним, пімозидом, спарфлоксацином, гатифлоксацином, моксифлоксацином, долансетроном мезилатом, мефлоквіном, сертиндолом або цисапридом.

У хворих, які приймали кветіапін, відзначались випадки хибнопозитивних результатів ферментного імуноаналізу на наявність метадону та трициклічних антидепресантів. Рекомендується перевіряти сумнівні результати скринінгового імуноаналізу за допомогою відновлювального хроматографічного методу.

### ***Особливості застосування.***

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

#### *Діти (віком до 18 років).*

Кветіапін не рекомендується для застосування дітям (віком до 18 років) через відсутність даних щодо застосування цієї вікової 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 та екстрапірамідні симптоми), а також визначалося підвищення артеріального тиску, що раніше не спостерігалось у ході досліджень за участю дорослих пацієнтів. Крім цього, у дітей спостерігались 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.

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

#### *Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення.*

Депресія, 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 спостерігатись 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. 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 за участю дорослих пацієнтів з психічними розладами показав підвищений ризик суїцидальної поведінки на тлі лікування антидепресантами порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років.

Ретельне спостереження за пацієнтами і, зокрема, тими, хто має високий ризик, повинне супроводжуватись медикаментозною терапією, особливо на початку лікування та при подальших змінах дози. Пацієнтів (та доглядачів за пацієнтами) 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.

#### *Екстрапірамідні симптоми.*

Відомо, що у ході плацебо-контрольованих досліджень кветіапін асоціювався зі зростанням частоти виникнення екстрапірамідних симптомів (ЕПС) порівняно з плацебо у пацієнтів, які отримували лікування при епізодах великої депресії, пов'язаної з біполярним розладом (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування кветіапіну асоціювалося з розвитком акатизії, що характеризувалась суб'єктивно неприємним чи таким, що спричиняє дистрес, неспокоєм та потребою рухатись, що нерідко супроводжувалась нездатністю нерухомо сидіти чи стояти. Ці явища з вищою ймовірністю спостерігаються протягом перших декількох тижнів лікування. Збільшення дози пацієнтам, у яких розвиваються такі симптоми, може їм зашкодити.

#### *Тардитивна дискінезія.*

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

#### *Сонливість.*

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

#### *Запаморочення.*

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

#### *Серцево-судинні захворювання.*

Кветіапін потрібно призначати з обережністю пацієнтам із серцево-судинним захворюванням, цереброваскулярним захворюванням або при інших станах, які можуть спричинити артеріальну гіпотензію.

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.

#### *Судомні напади.*

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

#### *Злоякісний нейролептичний синдром.*

Проведення антипсихотичного лікування, включаючи лікування кветіапіном, може супроводжуватись розвитком злоякісного нейролептичного синдрому (див. розділ «Побічні реакції»). Клінічні прояви синдрому включають гіпертермію, змінений психічний статус, м'язову ригідність, нестабільність вегетативної нервової системи та збільшення рівня креатинфосфокінази. У таких випадках лікування кветіапіном потрібно припинити та провести відповідне симптоматичне лікування.

#### *Тяжка нейтропенія.*

Відомо, що у ході досліджень із застосуванням кветіапіну нечасто виникала тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ). Більшість випадків тяжкої нейтропенії виникала в межах декількох місяців після початку лікування кветіапіном (див. розділ «Побічні реакції»). Чітка залежність від дози не спостерігалась. Під час постмаркетингових досліджень після припинення лікування кветіапіном лейкопенія та нейтропенія минали. Можливі чинники ризику розвитку нейтропенії включають попередню наявність у пацієнта зниженої кількості лейкоцитів та наявність в анамнезі пацієнта нейтропенії, спричиненої будь-яким препаратом. Для пацієнтів із кількістю нейтрофілів  $< 1 \times 10^9/\text{л}$  лікування кветіапіном потрібно припинити. Необхідно провести спостереження за пацієнтами для виявлення можливих ознак і симптомів інфекції та для визначення кількості нейтрофілів (доки кількість не буде перевищувати  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

#### *Супутнє застосування індукторів ферментів печінки.*

Супутнє застосування кветіапіну та сильного індуктора ферментів печінки, наприклад, карбамазепіну або фенітоїну, значно знижує концентрації кветіапіну у плазмі крові, що може знизити ефективність терапії кветіапіном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам, які отримували індуктори ферментів печінки, потрібно починати лікування, тільки якщо лікар вважає, що користь від застосування кветіапіну переважає ризик припинення лікування індуктором ферментів печінки. Важливо, щоб зміна лікування таким індуктором проводилась поступово, і у разі необхідності індуктор можна замінити препаратом, який не має індукуючого впливу на ферменти печінки (наприклад вальпроатом натрію).

#### *Збільшення маси тіла.*

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

#### *Гіперглікемія.*

У рідкісних випадках повідомлялось про появу гіперглікемії та/або розвиток чи загострення цукрового діабету, який іноді супроводжувався кетоацидозом або комою (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких випадках ці явища виникали у пацієнтів зі збільшеною масою тіла, що могло бути сприяючим 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 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 холестерину ліпопротеїдів високої щільності (див. розділ «Побічні реакції»). При зміні рівня ліпідів потрібно проводити лікування згідно з клінічними показаннями.

#### *Метаболічний ризик.*

З огляду на зміни, що спостерігались під час клінічних досліджень, стосовно показників маси тіла, глюкози крові і ліпідів існує ймовірність погіршення профілю метаболічного ризику в окремих пацієнтів (включаючи пацієнтів із нормальними вихідними показниками), при якому слід призначити відповідне лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Збільшення інтервалу QT.*

При проведенні клінічних досліджень застосування кветіапіну відповідно до інструкції не супроводжувалося стійким збільшенням абсолютної величини інтервалу QT. В 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 з серцево-судинними захворюваннями або пацієнтам з подовженим інтервалом QT в сімейному анамнезі. У разі призначення кветіапіну, як і інших нейролептичних засобів, одночасно з препаратами, які збільшують інтервал QTс, необхідно дотримуватись обережності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом збільшення інтервалу QTс, серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією або гіпомагніємією, а також пацієнтам зі збільшенням інтервалу QT у сімейному анамнезі.

#### *Відміна лікування.*

При різкому припиненні застосування кветіапіну може виникати синдром відміни, який проявляється безсонням, нудотою, головним болем, діареєю, блюванням, запамороченням та дратівливістю. Частота цих реакцій значно зменшується через 1 тиждень після відміни лікування. Тому відмінити препарат слід поступово, протягом одного або двох тижнів (див. розділ «Побічні реакції»).

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

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

За даними метааналізу атипичних антипсихотиків відомо, що пацієнти літнього віку, які страждають на психоз, пов'язаний з деменцією, становлять групу підвищеного ризику смерті, порівняно з плацебо. Однак за даними двох 10-тижневих плацебо-контрольованих досліджень застосування кветіапіну в однакових популяціях (n=710, вік 83 роки, діапазон 56-99 років) смертність у пацієнтів, які лікувалися кветіапіном, становила 5,5 % порівняно з 3,2 % у плацебо-групі. Смертність пацієнтів під час досліджень була з різних причин, що є очікуваними для цієї популяції пацієнтів. Ці дані не встановили причинно-наслідковий зв'язок між лікуванням кветіапіном і смертністю пацієнтів із деменцією.

#### *Ефекти з боку печінки.*

У разі появи жовтяниці застосування кветіапіну потрібно припинити.

#### *Дисфагія.*

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

пневмонії. Збільшення частоти виникнення дисфагії при застосуванні кветіапіну в порівнянні з плацебо спостерігалось тільки в клінічних випробуваннях біполярної депресії.

#### *Венозна тромбоемболія.*

На тлі застосування антипсихотичних засобів відмічалися 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 пролонгованої дії та вжити запобіжних заходів.

#### *Панкреатити.*

Повідомлялося про випадки панкреатиту.

Серед повідомлень у маркетингових звітах зазначалося, що багато пацієнтів, хоча і не всі, мали фактори, які, як відомо, пов'язані з панкреатитом, такі як підвищення рівня тригліцеридів, жовчні камені і вживання алкоголю.

#### *Комбінація з вальпроатом семінатрію або літієм.*

При помірних або тяжких гострих маніакальних епізодах дані про застосування кветіапіну у комбінації з вальпроатом семінатрію або літієм обмежені; проте таке комбіноване лікування добре переносилось. Отримані дані вказували на наявність адитивного ефекту через 3 тижні (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Підвищення плазмових трансаміназ.*

Асимптоматичне підвищення (перехід від нормального до  $> 3 \times \text{ULN}$  в будь-який час) в плазмі крові трансаміназ (АЛТ, АСТ) або ГГТ-рівня спостерігалось у деяких пацієнтів, що лікувалися кветіапіном (див. розділ «Побічні реакції»). Це підвищення було, як правило, оборотне при продовженні лікування кветіапіном.

#### *Задишка та посилене серцебиття.*

Випадки диспноє та посиленого серцебиття часто спостерігалися при тахікардії, запамороченні, ортостатичній гіпотензії та/або основних серцевих та/або респіраторних захворюваннях (див. розділ «Побічні реакції»).

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.*

Безпека та ефективність препарату у період вагітності не встановлені, тому Кветирон слід призначати лише у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода. Застосування антипсихотичних препаратів (включаючи кветіапін) протягом третього 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.

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.*

Кветирон може спричинити сонливість та запаморочення, тому в період лікування пацієнтам не рекомендується працювати з небезпечними механізмами, а також керувати транспортними засобами.

#### **Спосіб застосування та дози.**

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

Для перорального застосування.

Кветіапін можна приймати незалежно від прийому їжі.



*Дорослі.*

*Курсове лікування шизофренії.*

Кветіапін потрібно приймати двічі на добу.

У перші 4 дні терапії добова доза становить: 1-й день – 50 мг, 2-й день – 100 мг, 3-й день – 200 мг, 4-й день – 300 мг. Починаючи з 4-ої доби дозу підвищують до досягнення необхідного клінічного ефекту (в межах від 300 до 450 мг/добу). Залежно від клінічної ефективності та переносимості препарату добова доза Кветирону може становити від 150 мг до 750 мг.

Максимальна добова доза Кветирону для лікування шизофренії – 750 мг.

*Курсове лікування маніакальних епізодів, асоційованих з біполярними розладами.*

Кветіапін потрібно приймати двічі на добу.

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

Максимальна добова доза Кветирону для лікування маніакальних епізодів – 800 мг.

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

Кветіапін слід застосовувати один раз на день перед сном.

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

Профілактика рецидивів у пацієнтів із біполярними розладами.

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

*Пацієнти літнього віку.*

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

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

*Порушення функції печінки та нирок.*

Коригування дози необов'язкове пацієнтам з нирковою недостатністю.

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

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

*Діти.*

Даних щодо безпеки та ефективності кветіапіну, що свідчили б на користь застосування препарату дітям, недостатньо, тому Кветирон не застосовують в педіатричній практиці.

### **Передозування.**

Описано випадки прийому препаратів кветіапіну в дозі понад 30 г без летальних наслідків та з повною клінічною реабілітацією. Проте є також повідомлення про поодинокі випадки передозування, які призводили до подовження інтервалу QT, коми або до смерті. Пацієнти із захворюванням серцево-судинної системи можуть бути в групі підвищеного ризику наслідків передозування.

*Симптоми:* сонливість, седація, тахікардія та артеріальна гіпотензія як наслідок підсилення відомих фармакологічних ефектів препарату. Передозування може призвести до пролонгації інтервалу QT, судом, епілептичного статусу, рабдоміолізу, пригнічення дихання, затримки сечі, сплутаної свідомості, марення та/або збудження, коми та смерті. Пацієнти з існуючим тяжким серцево-судинним захворюванням можуть мати збільшений ризик появи ефектів передозування.

*Лікування:* специфічного антидоту не існує. У випадках вираженої інтоксикації необхідно проводити інтенсивну симптоматичну медикаментозну терапію, а також відновлювати та контролювати прохідність дихальних шляхів, адекватну вентиляцію та оксигенацію, діяльність серцево-судинної системи. У випадку тяжкого передозування можливе промивання шлунка, але не пізніше ніж через годину після прийому препарату, застосування активованого вугілля.

У разі передозування кветіапіну та стійкої артеріальної гіпотензії необхідно вжити відповідних заходів, таких як внутрішньовенне введення рідини та/або симпатоміметиків. Слід уникати прийому адреналіну та допаміну, оскільки бета-стимуляція може погіршити стан при артеріальній гіпотензії в умовах альфа-блокади, спричиненої кветіапіном.

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

### **Побічні реакції.**

При прийомі Кветирону найчастіше можуть спостерігатися: сонливість<sup>1,2,6</sup>, запаморочення<sup>5,6</sup>, сухість у роті, головний біль, синдром відміни, високий рівень тригліцеридів в сироватці крові, збільшення рівня загального холестерину в сироватці крові, збільшення ваги, зменшення рівня гемоглобіну та екстрапірамідні симптоми.

Інші можливі побічні реакції.

Частоту побічних реакцій визначено таким чином: дуже часті (понад 10 %); часті (1-10 %); нечасті (0,1-1 %); поодинокі (0,01-0,1 %); рідкісні (менше 0,01 %); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

*З боку крові та лімфатичної системи:* дуже часті – зниження гемоглобіну; часті – лейкопенія, зниження кількості нейтрофілів, еозинофілів; нечасті – нейтропенія<sup>1</sup>, тромбоцитопенія, анемія; поодинокі – агранулоцитоз.

*З боку імунної системи:* нечасті – гіперчутливість (включаючи алергічні реакції шкіри); поодинокі – анафілактична реакція.

*З боку психіки:* часті – аномальні сні, нічні кошмари, суїцидальні думки та поведінка; поодинокі – сомнамбулізм і пов'язані з ним реакції, такі як розмови уві сні і пов'язані зі сном харчові розлади.

*З боку нервової системи:* дуже часті – запаморочення, сонливість, головний біль, екстрапірамідні симптоми; часті – дизартрія; нечасті – епілепсія, синдром неспокійних ніг, пізня дискінезія<sup>1</sup>, втрата свідомості<sup>5,6</sup>.

*Кардіальні порушення:* часті – тахікардія<sup>5</sup>, посилене серцебиття; нечасті – подовження інтервалу QT<sup>1</sup>, брадикардія.

*Судинні порушення:* часті – ортостатична гіпотензія<sup>1,5,6</sup>; поодинокі – венозна тромбоемболія.

*З боку органів зору:* часті – нечіткість зору.

*З боку дихальної системи:* часті – задишка; нечасті – риніт.

*З боку травної системи:* дуже часті – сухість у роті; часті – запор, диспепсія, блювання; нечасті – дисфагія<sup>1</sup>; поодинокі – панкреатит, кишкова непрохідність.

*З боку гепатобіліарної системи:* часті – збільшення рівня трансаміназ (аланінамінотрансфераза<sup>4</sup>, гамма-глутамілтрансфераза<sup>4</sup>); нечасті – збільшення рівня аспаратамінотрансферази; поодинокі – жовтяниця, гепатит.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* рідкісні – ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса – Джонсона; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема.

*З боку опорно-рухового апарату:* рідкісні – рабдоміоліз.

*З боку ендокринної системи:* часті – гіперпролактинемія, зниження рівня Т4, Т3, вільного Т4; нечасті – зменшення вільного Т3, гіпотиреоз; рідкісні – порушення секреції антидіуретичного гормону.

*З боку обміну речовин та метаболізму:* дуже часті – збільшення рівня тригліцеридів у крові, збільшення рівня холестерину в крові (в основному холестерин ЛПНЩ), зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності, збільшення маси тіла<sup>3</sup>; часті – підвищення апетиту, збільшення рівня глюкози до величин, характерних для гіперглікемії<sup>1</sup>; поодинокі – гіпонатріємія, цукровий діабет; рідкісні – метаболічний синдром.

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

*Загальні порушення:* дуже часті – симптоми відміни<sup>1</sup>; часті – легка астенія, периферичні набряки, дратівливість, гіпертермія; рідкісні – злоякісний нейролептичний синдром<sup>1</sup>, гіпотермія.

*Лабораторні показники:* підвищення рівня креатинфосфокінази<sup>7</sup>.

*Примітки:*

1 – див. розділ «Особливості застосування»; 2 – сонливість може відзначатися у перші два тижні лікування і, як правило, зникає при тривалому застосуванні Кветирону; 3 – подібно до дії інших антипсихотичних препаратів, можливе збільшення маси тіла, здебільшого у перші тижні лікування; 4 – безсимптомне підвищення рівнів сироваткових трансаміназ (АЛТ, АСТ) або гамма-ГТ можуть спостерігатися в окремих пацієнтів; 5 – як і під час лікування іншими антипсихотичними препаратами, які мають альфа-адренергічну активність (блокують альфа-адренорецептори), Кветирон може спричиняти ортостатичну гіпотензію, яка проявляється запамороченням, тахікардією, а в деяких пацієнтів – втратою свідомості, особливо на початку лікування; 6 – може призвести до падіння; 7 – підвищення рівня креатинфосфокінази в крові може бути не пов'язане із злоякісним нейролептичним синдромом.

У період лікування кветіапінном спостерігається незначне дозозалежне зниження рівня гормонів щитовидної залози, зокрема загального та вільного Т4. Максимальне зниження загального та вільного Т4 зареєстровано на 2-4 тижнях терапії, без подальшого зниження рівня гормонів при тривалому лікуванні. Практично в усіх випадках рівень загального та вільного Т4 повертався до початкового після припинення терапії кветіапінном, незалежно від тривалості лікування.

При застосуванні нейролептиків дуже рідко повідомлялось про випадки подовження інтервалу QT на ЕКГ, шлуночкової аритмії, поліморфної шлуночкової тахікардії, раптової смерті, зупинки серця, і такі ефекти є класспецифічними.

**Термін придатності.** 3 роки.

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

**Умови зберігання.**

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

**Упаковка.**

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

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

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

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

ТОВ «Фарма Старт», Україна.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 03124, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8.

*У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду*

*ТОВ «Фарма Старт» за адресою: бул. Івана Лепсе, 8, м. Київ, 03124*

*тел/факс: +38 044 281 2333.*

**Дата останнього перегляду.** 01.12.2016 р.