

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**26.04.2018 № 803**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/8372/01/01**  
**UA/8372/01/02**  
**UA/8372/01/03**

**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 у 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 (E 171)), Opadry II Yellow (Кветирон 100) (поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171), хіноліновий жовтий (E 104), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 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.**

*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-HT<sub>2</sub>) і рецепторів допаміну D<sub>1</sub> і D<sub>2</sub> у головному мозку. Саме ця комбінація рецепторного антагонізму з більшою селективністю до 5-HT<sub>2</sub> рецепторів відносно рецепторів D<sub>2</sub> вважається такою, що сприяє клінічним антипсихотичним ефектам та низькій схильності до екстрапірамідних побічних симптомів препарату Кветирон порівняно з типовими антипсихотичними препаратами. Кветіапін і

норкветіапін також мають високу спорідненість із гістамінергічними та  $\alpha_1$ -адренергічними рецепторами, але меншу спорідненість з  $\alpha_2$ -адренорецепторами та серотоніновими 5-HT<sub>1A</sub>-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<sub>1A</sub>-рецептори може сприяти терапевтичній ефективності препарату Кветирон в 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 D<sub>2</sub>.

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, спричиняв лише слабку каталепсію.

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.

#### 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 норкветіапін 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.

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 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, зумовленого цитохромом P450.

##### Виведення.

Період напіввиведення кветіапіну і норкветіапіну становить відповідно приблизно 7 годин і 12 годин. Приблизно 73 % радіоактивної мітки виводиться з сечею та 21 % – з фекаліями.

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 м<sup>2</sup>) 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 день. 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. АUC і  $C_{max}$  для норкетіапіну 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.***

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.

Одночасне 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.

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

CYP 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 CYP 3A4) призвело до підвищення AUC кветіапіну у 5-8 разів. Таким чином, сумісне застосування кветіапіну з інгібіторами CYP 3A4 протипоказано. Також не рекомендується вживати грейпфрутовий сік протягом лікування кветіапіном.

Відомо, що 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 кветіапіну.

Одночасне застосування кветіапіну та фенітоїну (індуктора мікросомальних ферментів печінки) 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 мікросомальні ферменти печінки (наприклад вальпроат натрію).

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

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.

Фармакокінетика літію при одночасному призначенні кветіапіну не змінюється.

Фармакокінетика вальпроату натрію та кветіапіну при одночасному застосуванні не змінюється. Відомо, що у ретроспективному дослідженні з участю дітей та підлітків, які отримували натрію вальпроат, кветіапін або комбінацію цих 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 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 цисапридолом.

У хворих, які приймали кветіапін, відзначалися 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 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, запаморочення), або 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 кветіапінном на ріст та статеве дозрівання не вивчалися протягом періоду понад 26 тижнів. Довготривалий вплив на когнітивний та поведінковий розвиток невідомий.

Відомо, що під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень кветіапінном з участю пацієнтів дитячого віку лікування кветіапінном супроводжувалося 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, самошкоджень 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 кветіапінном 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. 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.

*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 кветіапінну асоціювалося з розвитком акатизії, що характеризувалася суб'єктивно неприємним або таким, що спричиняє дистрес, неспокоєм та потребою рухатися, що нерідко супроводжувалась нездатністю нерухомо сидіти чи стояти. Ці явища з вищою імовірністю 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 кветіапінну. Симптоми тардитивної дискінезії можуть посилюватись або навіть виникати після припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

*Сонливість.*

Лікування кветіапінном асоційоване з сонливістю і подібними симптомами, такими як седація (див. розділ «Побічні реакції»). Повідомлялося, 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.

#### *Ортостатична гіпотензія.*

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, поки 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.

#### *Синдром нічного апное.*

Були повідомлення про виникнення синдрому нічного апное у пацієнтів, які приймали кветіапін, тому слід з обережністю застосовувати кветіапін пацієнтам з надмірною масою тіла/ожирінням, пацієнтам чоловічої статі, пацієнтам, які отримують супутню терапію антидепресантами.

#### *Судомні напади.*

Не відзначалося різниці у частоті судомних нападів між пацієнтами, які приймали кветіапін, та тими, хто отримував плацебо. Немає даних про випадки судом у пацієнтів 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 супроводжуватися 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 та агранулоцитоз.*

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 у 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  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

Мали місце випадки агранулоцитозу у пацієнтів без попередньо існуючих факторів ризику.

Слід розглядати можливість розвитку нейтропенії у пацієнтів з інфекцією, особливо у разі відсутності очевидних чинників схильності, а також у пацієнтів з пропасницею нез'ясованого генезу, та застосовувати відповідні клінічні заходи. Пацієнтам слід рекомендувати негайно повідомити про появу симптомів, які відповідають агранулоцитозу або інфекції (наприклад підвищення температури, слабкість, млявість або запаморочення), у будь-який період лікування кветіапіном.

#### *Антихолінергічний (мускариновий) синдром.*

Норкветіапін, активний метаболіт кветіапіну, має помірну або високу спорідненість до декількох підтипів мускаринових рецепторів, що може пояснювати антихолінергічний (мускариновий) синдром. Це сприяє виникненню побічних реакцій, що відображає антихолінергічні ефекти при одночасному застосуванні кветіапіну та інших препаратів, що мають антихолінергічні ефекти в умовах передозування. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують ліки, що мають антихолінергічні (мускаринові) ефекти. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам з патологією сечовипускання (затримка сечі), значною гіпертрофією передміхурової залози, кишковою непрохідністю, підвищеним внутрішньоочним тиском або закритокутовою глаукомою.

#### *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 зменшити 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, та 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 повідомлялося 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 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 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 спостерігалися під час клінічних досліджень, стосовно показників маси тіла, глюкози крові і ліпідів існує імовірність погіршення профілю метаболічного ризику в окремих пацієнтів (включаючи пацієнтів із нормальними початковими 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. 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, 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.

#### *Кардіоміопатія та міокардит.*

Були повідомлення про виникнення кардіоміопатії та міокардиту при прийомі кветіапіну у постмаркетинговому дослідженні, однак причино-наслідковий зв'язок із кветіапіном не було встановлено. Перед застосуванням кветіапіну пацієнтам з підозрою на кардіоміопатію або міокардит слід оцінити користь над потенційним ризиком.

#### *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 летального наслідку, 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) 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. Ці дані не встановили причинно-наслідковий зв'язок між лікуванням кветіапіном і летальністю пацієнтів із деменцією.

#### *Ефекти з боку печінки.*

У разі появи жовтяниці застосування кветіапіну потрібно припинити.

#### *Дисфагія.*

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

#### *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 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 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»).

*Неправильне застосування та зловживання.*

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

*Підвищення плазмових трансаміназ.*

Асимптоматичне підвищення (перехід від нормального до  $> 3 \times \text{ULN}$  у будь-який час) у плазмі крові трансаміназ (АЛТ, АСТ) або ГГТ-рівня спостерігалось у деяких пацієнтів, які 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.*

Вагітність.

Безпека та ефективність препарату у період вагітності не встановлені, тому препарат Кветирон 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.

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.*

Кветіапін 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 підвищувати до досягнення необхідного клінічного ефекту (у межах від 300 до 450 мг/добу). Залежно від клінічної ефективності та переносимості препарату добова доза препарату Кветирон може становити від 150 мг до 750 мг.

Максимальна добова доза препарату Кветирон 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 підвищувати (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 препарату Кветирон для лікування маніакальних епізодів – 800 мг.

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

Кветіапін слід застосовувати 1 раз на добу 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 у 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 з 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 у межах діапазону добової дози від 300 мг до 800 мг, яку призначати 2 рази на добу. Важливо, щоб для підтримуючої терапії застосовували 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 не обов'язкове пацієнтам з нирковою недостатністю.

Кветіапін активно метаболізується у 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, залежні від клінічної відповіді та переносимості препарату пацієнтом.

*Діти.*

Даних щодо безпеки та ефективності кветіапіну, що свідчили б на користь застосування препарату дітям, недостатньо, тому кветіапін не слід застосовувати у педіатричній практиці.

**Передозування.**

*Симптоми.*

Прояви та симптоми передозування були наслідком посилення відомих фармакологічних ефектів препарату, таких як сонливість та седація, тахікардія та артеріальна гіпотензія.

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 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.

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. Але це лікування не рекомендоване у якості стандартного через негативні ефекти фізостигміну на серцеву провідність. Фізостигмін можна використовувати лише тоді, коли відсутні аберації на ЕКГ. Не можна використовувати фізостигмін у разі наявності аритмії, блокади серця будь-якого ступеня, або розширення комплексу QRS.

У випадку тяжкого передозування можливе промивання шлунка, але не пізніше ніж через 1 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.

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

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

### ***Побічні реакції.***

При прийомі кветіапіну найчастіше можуть спостерігатися: сонливість, запаморочення, сухість у роті, головний біль, синдром відміни, високий рівень тригліцеридів в сироватці крові, збільшення рівня загального холестерину в сироватці крові, збільшення маси тіла, зменшення рівня гемоглобіну та екстрапірамідні симптоми.

Інші можливі побічні реакції.

Частоту побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); рідкісні ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ); поодинокі ( $<1/10000$ ); невідомо (частоту неможливо визначити на основі існуючих даних).

*З боку крові та лімфатичної системи:* дуже часто – зниження гемоглобіну<sup>22</sup>; часто – лейкопенія<sup>1,28</sup>, зниження кількості нейтрофілів, підвищення рівня еозинофілів<sup>27</sup>; нечасто – нейтропенія<sup>1</sup>, тромбоцитопенія, анемія, зниження кількості тромбоцитів<sup>13</sup>; рідкісні – агранулоцитоз<sup>26</sup>.

*З боку імунної системи:* нечасто – гіперчутливість (включаючи алергічні реакції шкіри); поодинокі – анафілактична реакція<sup>5</sup>.

*З боку ендокринної системи:* часто – гіперпролактинемія<sup>15</sup>, зниження загального Т4<sup>24</sup>, зниження вільного Т4<sup>24</sup>, зниження загального Т3<sup>24</sup>, підвищення ТТГ<sup>24</sup>; нечасто – зменшення вільного Т3<sup>25</sup>, гіпотиреоз; гіпотиреоїдизм<sup>21</sup>; поодинокі – порушення секреції антидіуретичного гормону.

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

*З боку психіки:* часто – аномальні сні, нічні кошмари, суїцидальні думки та поведінка<sup>20</sup>; рідкісні – 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<sup>4,16</sup>, сонливість<sup>2,16</sup>, головний біль, екстрапірамідні симптоми<sup>1,21</sup>; часто – дизартрія; нечасто – судомі<sup>1</sup>, синдром неспокійних ніг, пізня дискінезія<sup>1,5</sup>, втрата свідомості<sup>4,16</sup>.

*Кардіальні порушення:* часто – тахікардія<sup>4</sup>, посилене серцебиття<sup>23</sup>; нечасто – подовження інтервалу QT<sup>1,12,18</sup>, брадикардія<sup>32</sup>.

*Судинні порушення:* часто – ортостатична гіпотензія<sup>4,16</sup>; рідкісні – венозна тромбоемболія<sup>1</sup>.

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

*З боку дихальної системи:* часто – задишка<sup>23</sup>; нечасті – риніт.

*З боку травної системи:* дуже часті – сухість у роті; часті – запор, диспепсія, блювання<sup>25</sup>; нечасто – дисфагія<sup>7</sup>; рідкісні – панкреатит<sup>1</sup>, кишкова непрохідність.

*З боку гепатобіліарної системи:* часто – збільшення рівня трансаміназ (аланінамінотрансфераза<sup>3</sup>, гамма-глутамілтрансфераза<sup>3</sup>); нечасто – збільшення рівня аспартатамінотрансферази<sup>3</sup>; рідкісні – жовтяниця<sup>5</sup>, гепатит.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* поодинокі – ангіоневротичний набряк<sup>5</sup>, синдром Стівенса-Джонсона<sup>5</sup>; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема.

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

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

*Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани:* частота невідома – синдром відміни препарату у новонароджених<sup>31</sup>.

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

*Загальні порушення:* дуже часто – симптоми відміни<sup>1,9</sup>; часто – легка астенія, периферичні набряки, дратівливість, гіпертермія; рідкісні – зловиякний нейролептичний синдром<sup>1</sup>, гіпотермія.

*Лабораторні показники:* рідкісні – 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 кветіапіну;

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

4 – як і інші антипсихотичні лікарські засоби, що блокують  $\alpha$ 1-адренергічні рецептори, кветіапін часто може спричинити 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 проводився лише на постмаркетингових даних застосування кветіапіну, у лікарській формі зі швидким вивільненням.

6 – рівень глюкози у крові натще  $\geq 126$  мг/дл ( $\geq 7,0$  ммоль/л) або рівень глюкози у крові після їжі  $\geq 200$  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 короточасних 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  $\geq 200$  мг/дл ( $\geq 2,258$  ммоль/л) (пацієнти віком  $\geq 18$  років) або  $\geq 150$  мг/дл ( $\geq 1,694$  ммоль/л) (пацієнти віком <18 років), як мінімум в одному випадку.

11 – рівень холестерину  $\geq 240$  мг/дл ( $\geq 6,2064$  ммоль/л) (пацієнти віком  $\geq 18$  років) або  $\geq 200$  мг/дл ( $\geq 5,172$  ммоль/л) (пацієнти віком <18 років) як мінімум в одному випадку. Підвищення

рівня холестерину ЛПНЩ  $\geq 30$  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 клінічних досліджень про побічні реакції, підвищення рівня креатинфосфокінази у крові не пов'язані зі злоякісним нейролептичним синдромом.

15 – рівень пролактину (пацієнти віком  $> 18$  років):  $> 20$  мкг/л ( $> 869,56$  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 QTС від  $< 450$  мсек до  $\geq 450$  мсек з підвищенням на  $\geq 30$  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  $\leq 132$  ммоль/л принаймні при одному обстеженні.

20 – випадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки повідомлялися 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  $\leq 13$  г/дл (8,07 ммоль/л) у чоловіків,  $\leq 12$  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 головних серцевих/респіраторних захворювань.

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

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

26 – відхилення нейтрофілів від  $> = 1,5 \times 10^9$ /л від базового до  $< 0,5 \times 10^9$ /л у будь-який час протягом лікування.

27 – засноване на відхиленні від нормального початкового до потенційно клінічно важливого значення у будь-який час після початкового в усіх дослідженнях. Відхилення еозинофілів становило  $> 1 \times 10^9$  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 побічних реакцій щодо метаболічного синдрому з усіх клінічних досліджень кветіапіну.

30 – під час клінічних досліджень у деяких пацієнтів спостерігали посилення більше одного разу метаболічних факторів, що негативно впливають на масу тіла, рівень глюкози у крові та ліпіди (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 щодо побічних реакцій брадикардії та пов'язаних із цим явищ, які спостерігалися у всіх клінічних дослідженнях кветіапіну.

При застосуванні нейролептиків дуже рідко повідомлялося 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 класспецифічними.

### ***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 ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) та дуже рідко ( $< 1/10000$ ).

*З боку ендокринної системи:* дуже часто – підвищення рівня пролактину<sup>1</sup>.

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

*З боку нервової системи:* дуже часто – екстрапірамідні симптоми<sup>3</sup>; часто – синкопе.

*Судинні порушення:* дуже часто – підвищення артеріального тиску<sup>2</sup>.

*З боку дихальної системи:* часто – риніт.

*З боку травної системи:* дуже часто – блювання.

*Загальні розлади:* часто – дратівливість<sup>3</sup>.

### ***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 рівню 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, 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.***

3 роки.

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

### ***Умови зберігання.***

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

### ***Упаковка.***

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

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

Кветирон 200: по 10 таблеток у блістері; по 1 або 3 або 6 блістерів в картонній пачці.

### ***Категорія відпуску.***

За рецептом.

### ***Виробник.***

ТОВ «Фарма Старт».

### ***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. 26.04.2018**