

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
23.04.2020 № 945
Реєстраційне посвідчення
№ UA/18040/01/01
UA/18040/01/02
UA/18040/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Кветирон® XR Асіно
(Quetiron XR Acino)

Склад:

діюча речовина: кветіапін;

1 таблетка містить 57,56 мг або 172,68 мг або 345,36 мг кветіапіну фумарату, що еквівалентно 50 мг або 150 мг або 300 мг кветіапіну;

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

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

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості:

50 мг: білі або майже білі круглі двоопуклі таблетки з гравіруванням «50» з одного боку;

150 мг: білі або майже білі продовгуваті двоопуклі таблетки з гравіруванням «150» з одного боку;

300 мг: білі або майже білі продовгуваті двоопуклі таблетки з гравіруванням «300» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на нервову систему. Антипсихотичні засоби. Кветіапін. Код АТХ N05A H04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Кветіапін є атипичним антипсихотичним лікарським засобом. Кветіапін та його активний плазматичний метаболіт норкветіапін взаємодіють з багатьма нейротрансмітерними рецепторами. Кветіапін та норкветіапін проявляють спорідненість до серотонінових (5HT₂) та дофамінових D₁- та D₂-рецепторів головного мозку. Саме ця комбінація рецепторного антагонізму з більшою селективністю до 5HT₂, ніж до рецепторів D₂, вважається такою, що сприяє клінічним антипсихотичним ефектам та низькій схильності до екстрапірамідних побічних симптомів кветіапіну порівняно з такими, у разі застосування типових антипсихотичних лікарських засобів.

Кветіапін не має спорідненості із переносником норадреналіну і має низьку спорідненість із серотоніновими 5HT_{1A}-рецепторами, в той час, як норкветіапін має високу спорідненість із обома субстанціями. Інгібування норкветіапіном, а також його часткова агоністична дія на 5HT_{1A}-рецептори може сприяти терапевтичній ефективності кветіапіну як антидепресанта. Кветіапін і норкветіапін мають високу спорідненість до гістамінергічних рецепторів та α₁-адренорецепторів і помірну спорідненість - до α₂-адренорецепторів. Кветіапін також має низьку спорідненість або не має спорідненості з мускариновими рецепторами, тоді як

норкветіапін має помірну або високу спорідненість із декількома підтипами мускаринових рецепторів.

Фармакодинамічні ефекти

Кветіапін активний у тестах на антипсихотичну активність, таку як умовно-рефлекторне уникнення. Він також блокує дію дофамінових агоністів, що вимірюється або поведінково або електрофізіологічно, та підвищує концентрації дофамінових метаболітів, нейрохімічний індекс пригнічення D₂-рецепторів.

Фармакокінетика.

Абсорбція

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

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

У ході дослідження, де вивчали вплив їжі на біодоступність кветіапіну, було встановлено, що продукти з високим вмістом жирів спричиняють статистично значуще підвищення C_{max} та AUC кветіапіну приблизно на 50 % та 20 % відповідно. Не можна виключити, що ефект лікарського засобу, що містить кветіапін, може бути вищим під впливом їжі з високим вмістом жирів. Легка їжа не має значного впливу на C_{max} та AUC кветіапіну. Кветіапін рекомендовано приймати 1 раз на добу натще.

Розподіл

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

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.

Виведення

Періоди напіввиведення кветіапіну та норкветіапіну становлять приблизно 7 та 12 годин, відповідно. Приблизно 73 % радіоактивної мітки виводиться з сечею та 21 % – з калом. З сечею виводиться менше 5 % загальної радіоактивності середньої молярної фракції дози вільного кветіапіну та активного метаболіту норкветіапіну у людини.

Особливі популяції

Стать

Фармакокінетика кветіапіну у жінок та чоловіків не відрізняється.

Особливі літнього віку

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

Порушення ниркової функції

Середній плазматичний кліренс кветіапіну був зниженим приблизно на 25 % у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв/1,73м²), проте індивідуальні величини кліренсу знаходяться у межах, характерних для здорових осіб.

Порушення печінкової функції

Середній плазматичний кліренс кветіапіну знижується приблизно на 25 % у пацієнтів з відомим порушенням функції печінки (стабільний алкогольний цироз). Оскільки кветіапін значною мірою метаболізується у печінці, у пацієнтів з порушенням функції печінки очікується

підвищення його рівня у плазмі крові. Для таких пацієнтів може знадобитися коригування дози.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Кветирон® XR Асіно показаний для лікування:

- Шизофренії, включаючи профілактику виникнення рецидиву у пацієнтів зі стабільним перебігом шизофренії, які отримували підтримуючу терапію лікарським засобом Кветирон® XR Асіно.
- Біполярного розладу, зокрема:
 - для лікування помірних і тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі;
 - для лікування тяжких депресивних епізодів при біполярному розладі;
 - для профілактики рецидиву захворювання у пацієнтів з біполярним розладом, у пацієнтів з маніакальними або депресивними епізодами, при яких лікування лікарським засобом Кветирон® XR Асіно є ефективним.
- Як додаткова терапія при тяжких депресивних епізодах у пацієнтів з тяжким депресивним розладом (ТДР), у яких зафіксовано субоптимальну відповідь на монотерапію антидепресантами. До початку терапії лікарю необхідно ретельно вивчити профіль безпеки лікарського засобу Кветирон® XR Асіно.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента лікарського засобу Кветирон® XR Асіно.

Протипоказане одночасне застосування інгібіторів цитохрому P450 3A4, таких як інгібітори ВІЛ-протеази, азольні протигрибкові лікарські засоби, еритроміцин, кларитроміцин і нефазодон.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Зважаючи на те, що кветіапін, у першу чергу, діє на центральну нервову систему, лікарський засіб слід з обережністю застосовувати в комбінації з іншими лікарськими засобами центральної дії та з алкоголем.

Необхідно проявляти обережність при лікуванні пацієнтів, які застосовують інші лікарські засоби з антихолінергічними (мускариновими) ефектами (див. розділ «Особливості застосування»).

Цитохром P450 (CYP) 3A4 є ферментом, що головним чином відповідає за цитохром P450-опосередкований метаболізм кветіапіну. При дослідженні взаємодії у здорових добровольців одночасне застосування кветіапіну (доза 25 мг) з кетоконазолом, інгібітором CYP3A4, спричиняло підвищення AUC кветіапіну в 5–8 разів. Таким чином, супутнє застосування кветіапіну з інгібіторами CYP3A4 протипоказане. Також не рекомендується вживати грейпфрутовий сік при лікуванні кветіапіном.

Під час дослідження багаторазового застосування дози з метою оцінки фармакокінетики кветіапіну, який призначали до та під час лікування карбамазепіном (відомим індуктором печінкового ферменту), продемонструвало, що одночасне застосування карбамазепіну призводить до суттєвого підвищення кліренсу кветіапіну. У свою чергу, це знижує системну експозицію кветіапіну (що вимірювалося за площею AUC) до рівня, який становив у середньому 13 % експозиції під час застосування тільки кветіапіну, хоча у деяких пацієнтів спостерігався більш виражений ефект. Внаслідок цієї взаємодії можуть утворюватися нижчі концентрації кветіапіну у плазмі крові, що може вплинути на ефективність терапії кветіапіном. Одночасне застосування кветіапіну та фенітоїну (ще одного індуктора печінкового ферменту) спричинювало значне підвищення кліренсу кветіапіну приблизно на 450 %. Розпочинати терапію кветіапіном пацієнтам, які одержують індуктор печінкового ферменту, можна лише тоді, коли на думку лікаря, користь від застосування кветіапіну переважає ризики, пов'язані з відміною індуктора печінкового ферменту. Важливо, що будь-яка заміна індуктора має

відбуватися поступово. Якщо необхідно, його слід замінити неіндуктором (наприклад, натрію вальпроатом) див. розділ «Особливості застосування».

Фармакокінетика кветіапіну суттєво не змінюється при одночасному застосуванні з такими антидепресантами, як іміпрамін (відомий інгібітор CYP2D6) або флуоксетин (відомий інгібітор CYP3A4 та CYP2D6).

Супутнє застосування таких антипсихотиків, як рисперидон або галоперидол, не спричиняло суттєвих змін у фармакокінетиці кветіапіну. Одночасне застосування кветіапіну та тіоридазину спричиняло підвищення кліренсу кветіапіну приблизно на 70 %.

При одночасному застосуванні циметидину та кветіапіну фармакокінетика кветіапіну не змінювалася.

Фармакокінетика літію не змінювалася при його одночасному застосуванні з кветіапіном.

Відомо, що у 6-тижневому рандомізованому дослідженні при порівнянні застосування комбінації літій і кветіапін та комбінації плацебо й кветіапін у дорослих пацієнтів, які страждали на гостру манію, у групі з додаванням літію порівняно з групою з додаванням плацебо спостерігали підвищення частоти випадків виникнення екстрапірамідних явищ (особливо тремору), сонливості та збільшення маси тіла (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Не спостерігалось клінічно значущих змін фармакокінетики натрію вальпроату та кветіапіну при одночасному їх застосуванні. Ретроспективне дослідження за участі дітей і підлітків, які одержували вальпроат, кветіапін або обидва лікарські засоби, виявило вищу частоту виникнення лейкопенії та нейтропенії в групі з комбінованим лікуванням, ніж у групах монотерапії.

Офіційні дослідження взаємодії з найрозповсюдженішими серцево-судинними лікарськими засобами 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 шизофренії, біполярного розладу та супутнього лікування депресивних епізодів у пацієнтів з тяжкими депресивними розладами (ТДР), слід ретельно розглянути профіль безпеки лікарського засобу Кветирон® XR Асіно з огляду на встановлений конкретному пацієнту діагноз та дозу, яку він приймає.

Довготривалу ефективність та безпеку супутньої терапії для пацієнтів з ТДР не оцінювали, проте вивчали довготривалу ефективність і безпеку монотерапії кветіапіном для дорослих пацієнтів.

Діти

Кветіапін не рекомендується застосовувати дітям через відсутність даних, що свідчили б на користь його застосування у цій віковій групі. Клінічні дослідження кветіапіну показали, що, окрім відомого профілю безпеки, визначеного для дорослих, частота деяких небажаних явищ є вищою у дітей, ніж у дорослих (підвищений апетит, зростання рівня пролактину в сироватці крові та екстрапірамідні симптоми (ЕПС)), а також виявлено одне явище, що раніше не спостерігалось у ході досліджень за участі дорослих пацієнтів (підвищення артеріального тиску). Крім цього, у дітей і підлітків спостерігалися зміни показників функції щитоподібної 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.

Під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень кветіапіну за участі пацієнтів дитячого та підліткового віку лікування кветіапіном супроводжувалося підвищеною, порівняно з плацебо частотою ЕПС у пацієнтів, яких лікували з приводу шизофренії та біполярної манії (див. розділ «Побічні реакції»).

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення стану

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком суїцидальних думок, самоушкоджень і суїциду (суїцидальних подій і проявів). Цей ризик зберігається до настання значущої/достовірної ремісії. Оскільки покращення може не спостерігатися протягом перших кількох або більше тижнів лікування, за пацієнтами слід ретельно спостерігати до настання такого покращення. Відповідно до загального клінічного досвіду, ризик суїциду може зростати на ранніх стадіях одужання.

Крім того, лікарям необхідно враховувати потенційний ризик суїцидальних подій і проявів після різкого припинення лікування кветіапіном через наявність відомих факторів ризику при захворюванні, яке лікується.

Інші психічні захворювання, з приводу яких призначається кветіапін, можуть також бути пов'язані з підвищеним ризиком суїцидальних подій і проявів. Разом з цим, такі стани можуть протікати одночасно з тяжкими депресивними епізодами. Таким чином, при лікуванні пацієнтів з іншими психічними розладами слід проводити такі самі запобіжні заходи, як і при лікуванні пацієнтів з тяжкими депресивними епізодами.

Відомо, що пацієнти з суїцидальними подіями та проявами в анамнезі або, які демонструють значний рівень суїцидального мислення до початку терапії, мають вищий ризик виникнення суїцидальних думок або спроби суїциду та повинні знаходитися під ретельним наглядом протягом лікування. Мета-аналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантів у дорослих пацієнтів з психічними розладами показав підвищений ризик виникнення суїцидальної поведінки при застосуванні антидепресантів, порівняно з плацебо, у пацієнтів віком до 25 років.

Ретельний нагляд за пацієнтами, зокрема з групи високого ризику, повинен доповнювати медикаментозне лікування, особливо на ранніх етапах лікування та в подальшому після змін дози. Пацієнтів (та осіб, які доглядають за пацієнтами) потрібно попередити про необхідність відстеження будь-якого клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незвичайних змін у поведінці і негайного звернення за медичною допомогою за наявності цих симптомів.

У короткотривалих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях за участі пацієнтів з тяжкими депресивними епізодами при біполярних розладах спостерігався підвищений ризик суїцидальних подій і проявів у молодих пацієнтів (віком до 25 років), яких лікували кветіапіном, порівняно з тими, хто отримував плацебо (3,0 % проти 0 % відповідно). У клінічних дослідженнях серед пацієнтів з великим депресивним розладом (ВДР), частота суїцидальних подій і проявів, у молодих пацієнтів (віком до 25 років) становила 2,1 % (3/144) у групі, що приймала кветіапін, та 1,3 % (1/75) у групі плацебо. Популяційний ретроспективний аналіз застосування кветіапіну при лікуванні пацієнтів з великим депресивним розладом виявив підвищений ризик самоушкоджень і суїциду у пацієнтів віком від 24 до 64 років без подій самоушкоджень в анамнезі під час застосування кветіапіну з іншими антидепресантами.

Метаболічний ризик

З огляду на виявлений ризик погіршення метаболічного профілю, у т. ч. зі змінами маси тіла, рівня глюкози (див. «Гіперглікемія») та ліпідів у крові, що спостерігалися під час клінічних досліджень, необхідно оцінювати метаболічні показники пацієнта на початку лікування, а зміни цих показників слід регулярно контролювати протягом курсу лікування. Погіршення цих показників слід коригувати з огляду на клінічну доцільність.

Екстрапірамідні симптоми

У плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів застосування кветіапіну було пов'язане з підвищенням частоти екстрапірамідних симптомів

порівняно з плацебо у пацієнтів, які отримували лікування при тяжких депресивних епізодах на фоні біполярного розладу та тяжкого депресивного розладу.

Застосування кветіапіну спричинювало розвиток акатизії, що характеризувалася суб'єктивно неприємним або таким, що спричиняє стрес, неспокоєм та потребою рухатися, що часто супроводжувалася неспроможністю нерухомо сидіти чи стояти. Виникнення цих явищ найбільш ймовірно протягом перших кількох тижнів лікування. Збільшення дози пацієнтам, у яких розвиваються такі симптоми, може бути шкідливим.

Тардивна дискінезія

При появі ознак та симптомів тардивної дискінезії слід розглянути питання про зниження дози або припинення застосування кветіапіну. Симптоми тардивної дискінезії можуть погіршуватися і навіть виникати після припинення терапії (див. розділ «Побічні реакції»).

Сонливість та запаморочення

Лікування кветіапіном асоційоване з сонливістю і іншими подібними симптомами, наприклад, седація. У ході клінічних досліджень лікування пацієнтів з біполярною депресією та великим депресивним розладом такі симптоми виникали, як правило, протягом перших 3 днів лікування і переважно були легкої та помірної інтенсивності. Пацієнтам, у яких виникає тяжка сонливість, може знадобитися більш часте спостереження щонайменше протягом 2 тижнів після появи сонливості або до того часу, поки зникнуть симптоми. Не виключено, що після цього потрібно буде розглянути питання про припинення лікування.

Ортостатична гіпотензія

Лікування кветіапіном асоціювалося з ортостатичною гіпотензією та запамороченням що, подібно до сонливості, зазвичай виникають у період титрування початкової дози. Це може сприяти зростанню частоти випадкових травм (падіння), особливо у пацієнтів літнього віку. Тому пацієнтам слід радити бути обережними, поки вони не звикнуть до можливих ефектів лікарського засобу.

Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам із встановленими серцево-судинними, цереброваскулярними захворюваннями або іншими станами, що можуть призвести до гіпотензії. Слід розглянути питання про зниження дози або більш тривале її титрування у разі виникнення ортостатичної гіпотензії, особливо у пацієнтів із фоновими серцево-судинним захворюванням.

Синдром апное уві сні

Були повідомлення про виникнення синдрому апное уві сні у пацієнтів, які приймали кветіапін. Тому, слід з обережністю застосовувати лікарський засіб Кветирон® XR Асіно пацієнтам, які одночасно приймають препарати, що пригнічують центральну нервову систему, а також, у яких в анамнезі були випадки апное уві сні, чи вони належать до груп ризику. Це, зокрема, пацієнти, які мають надмірну вагу/ожиріння, або пацієнти чоловічої статі.

Судоми

Під час контрольованих клінічних досліджень не виявили різниці в частоті виникнення судом у пацієнтів, які приймали кветіапін або плацебо. Відсутні дані про частоту виникнення судом у пацієнтів з епілепсією в анамнезі. Як і при лікуванні іншими антипсихотичними лікарськими засобами, рекомендується з обережністю призначати препарат пацієнтам із судомами в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Злоякісний нейролептичний синдром

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС) був асоційований з лікуванням антипсихотичними лікарськими засобами, включаючи кветіапін. Клінічно ЗНС проявляється: гіпертермією, змінами психічного стану, ригідністю м'язів, вегетативною нестабільністю та підвищенням рівня креатинфосфокінази. У цьому випадку слід припинити застосування кветіапіну та провести відповідне медикаментозне лікування.

Тяжка нейтропенія і агранулоцитоз

Тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) спостерігалася при проведенні клінічних досліджень кветіапіну. Більшість випадків тяжкої нейтропенії виникали протягом двох місяців після початку лікування кветіапіном. Явного зв'язку з дозою не було встановлено. Протягом постмаркетингового періоду деякі випадки були летальними. Існує низка можливих

факторів ризику виникнення нейтропенії, а саме: зниження лейкоцитів в анамнезі та нейтропенію, спричинену лікарськими засобами. Проте деякі випадки спостерігалися у пацієнтів без попередньо існуючих факторів ризику. Кветіапін слід відмінити у пацієнтів з кількістю нейтрофілів $<1,0 \times 10^9/\text{л}$. Слід спостерігати за ознаками та симптомами інфекції та кількістю нейтрофілів у пацієнтів (до перевищення рівня $1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Слід розглядати можливість виникнення нейтропенії у пацієнтів з наявною інфекцією та лихоманкою, особливо у разі відсутності очевидних сприяючих чинників(а), та проводити її корекцію з огляду на клінічну доцільність.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно повідомити про появу ознак/симптомів, що пов'язані з агранулоцитозом або інфекцією (наприклад, лихоманка, слабкість, загальмованість або біль у горлі) у будь-який час під час терапії кветіапіном. Таким пацієнтам необхідно своєчасно проводити визначення кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів (АКН), особливо за відсутності сприяючих факторів.

Антихолінергічні (мускаринові) ефекти.

Норкветіапін, активний метаболіт кветіапіну, має спорідненість з кількома підтипами мускаринових рецепторів від помірного до сильного ступеня. Це сприяє виникненню побічних реакцій (ПР) антихолінергічного типу при застосуванні кветіапіну в рекомендованих дозах, при одночасному застосуванні з іншими антихолінергічними лікарськими засобами та у разі передозування. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікарські засоби з антихолінергічним (мускариновим) ефектом. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам з наявним діагнозом або анамнезом затримки сечовипускання, клінічно значущою гіпертрофією передміхурової залози, кишковою непрохідністю або пов'язаними з цим станами, підвищеним внутрішньоочним тиском або закритокутовою глаукомою.

Взаємодії

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

Одночасне застосування кветіапіну з потужним індуктором печінкового ферменту, таким як карбамазепін або фенітоїн, суттєво знижує концентрацію кветіапіну у плазмі крові, що може впливати на ефективність терапії кветіапіном. Лікування кветіапіном пацієнтів, які отримують індуктор печінкового ферменту, можна розпочинати лише в тому випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування кветіапіну переважає ризику від відміни індуктора печінкового ферменту. Важливо, щоб будь-які зміни застосування індуктора відбувалися поступово і у разі потреби – замінити його неіндуктором (наприклад, натрію вальпроатом).

Маса тіла

Повідомлялося про збільшення маси тіла у пацієнтів, які лікувалися кветіапіном. Тому, слід контролювати та коригувати масу тіла з огляду на клінічну доцільність, відповідно до рекомендацій щодо застосування антипсихотичних лікарських засобів.

Гіперглікемія

Гіперглікемія та/або розвиток чи загострення цукрового діабету іноді були пов'язані з кетоацидозом або комою, про які рідко повідомляли, включаючи декілька випадків з летальним наслідком. Були повідомлення про декілька випадків з попереднім збільшенням маси тіла, що може бути сприятливим фактором гіперглікемії та/або розвитку або загострення цукрового діабету. Відповідний клінічний моніторинг бажано проводити згідно з існуючими рекомендаціями щодо застосування антипсихотичних засобів. Пацієнти, які лікуються будь-якими антипсихотичними лікарськими засобами, у тому числі кветіапіном, повинні бути під наглядом щодо виникнення ознак та симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість), а пацієнтам, які страждають на цукровий діабет, або з факторами ризику цукрового діабету, слід регулярно перевірятися відносно погіршення контролю рівня глюкози. Масу тіла слід постійно контролювати.

Ліпіди

Підвищення рівня тригліцеридів, ЛПНЩ та загального холестерину, а також зниження рівня холестерину ЛПВЩ спостерігали у клінічних дослідженнях кветіапіну. Зміни рівня ліпідів слід коригувати з огляду на клінічну доцільність.

Подовження інтервалу QT

За результатами клінічних досліджень, де кветіапін застосовувався згідно з Інструкцією для медичного застосування, препарат не спричиняв стійкого абсолютного збільшення QT-інтервалу. У постмаркетинговому періоді повідомлялося про подовження інтервалу QT при застосуванні кветіапіну у терапевтичних дозах та при передозуванні. Як і у випадку з іншими антипсихотиками, при застосуванні кветіапіну слід дотримуватися обережності при його призначенні пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями або пацієнтам з подовженим інтервалом QT у сімейному анамнезі. Також слід дотримуватися обережності при призначенні кветіапіну з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, з нейролептиками, особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом подовженого інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією або гіпомангіємією (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кардіоміопатія і міокардит

Про кардіоміопатію та міокардит повідомлялося в клінічних дослідженнях та під час післяреєстраційного дослідження (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів із підозрою на кардіоміопатію або міокардит слід розглянути питання про припинення лікування кветіапіном.

Тяжкі шкірні побічні реакції

Під час лікування кветіапіном дуже рідко повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (SCAR), включаючи синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), гострий генералізований екзентематозний пустульоз, мультиформна еритема та шкірні реакції на лікарський засіб, що супроводжуються еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть загрожувати життю чи мати летальні наслідки.

SCAR зазвичай проявляються у вигляді одного або більше наступних симптомів: обширний шкірний висип, який може супроводжуватись свербінням або утворенням пустул, ексфолюативний дерматит, лихоманка, лімфаденопатія та еозинофілія чи нейтрофілія. Більшість з цих реакцій виникали протягом 4 тижнів після початку терапії кветіапіном, а деякі випадки DRESS-синдрому відзначалися протягом 6 тижнів після початку терапії кветіапіном. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці тяжкі шкірні реакції, кветіапін слід негайно відмінити та розглянути альтернативні варіанти лікування.

Відміна прийому препарату

Гострі симптоми відміни прийому препарату, а саме: безсоння, нудота, головний біль, діарея, блювання, запаморочення та роздратованість були описані після раптової відміни кветіапіну. Тому рекомендована поступова відміна прийому препарату протягом щонайменше від одного до двох тижнів (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією

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

У ході рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень у хворих на деменцію при застосуванні деяких атипичних антипсихотичних лікарських засобів спостерігалось підвищення приблизно в 3 рази ризику виникнення серцево-судинних небажаних явищ. Механізм такого підвищення ризику невідомий. Підвищений ризик не може бути виключений для інших антипсихотиків або для інших категорій пацієнтів. Кветіапін слід застосовувати з обережністю пацієнтам з факторами ризику інсульту.

За даними метааналізу щодо атипичних антипсихотиків відомо, що пацієнти літнього віку, які страждають на психоз, пов'язаний з деменцією, становлять групу підвищеного ризику летального наслідку порівняно з групою плацебо. Однак за даними двох 10-тижневих плацебо-контрольованих досліджень з вивчення кветіапіну у тієї ж категорії пацієнтів (n=710; середній вік 83 роки; діапазон 56 – 99 років) частота летальності серед пацієнтів, які лікувалися кветіапіном, складала 5,5 % проти 3,2 % у групі плацебо. У цих дослідженнях пацієнти вмирили з різних причин, що були очікуваними для даної популяції.

Пацієнти літнього віку з хворобою Паркінсона (ХП)/паркінсонізмом

Популяційний ретроспективний аналіз застосування кветіапіну для лікування пацієнтів ВДР продемонстрував підвищений ризик летальності під час застосування кветіапіну у пацієнтів віком > 65 років. Ці дані не підтвердились, коли дані пацієнтів з хворобою Паркінсона не враховували у результатах аналізу. Слід проявляти обережність, якщо кветіапін призначається пацієнтам літнього віку з ХП.

Дисфагія

Повідомлялося про випадки дисфагії при застосуванні кветіапіну. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам з ризиком аспіраційної пневмонії.

Запори та кишкова непрохідність

Запори є фактором ризику розвитку кишкової непрохідності. Були зареєстровані випадки запорів та непрохідності при застосуванні кветіапіну, у т. ч. летальні випадки у пацієнтів з більш високим ризиком розвитку кишкової непрохідності, включаючи тих пацієнтів, які отримують одночасно декілька лікарських засобів, що знижують перистальтику кишечника, та/або лікарських засобів, відносно яких не реєструвалися повідомлення про те, що вони спричиняють симптоми запору. Лікування пацієнтів з кишковою непрохідністю/заворотом кишок слід проводити під ретельним наглядом та з наданням невідкладної медичної допомоги.

Венозна тромбоемболія

Були зареєстровані випадки венозної тромбоемболії на фоні застосування антипсихотичних лікарських засобів. Оскільки у пацієнтів, які лікуються антипсихотиками, часто наявні набуті фактори ризику розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ), слід визначити всі можливі фактори ризику розвитку ВТЕ до та під час лікування кветіапіном та вжити запобіжних заходів.

Вплив на печінку

Лікування кветіапіном слід припинити при розвитку жовтяниці.

Панкреатит

Про випадки панкреатиту повідомлялося у ході клінічних досліджень кветіапіну та у постреєстраційному періоді його застосування У повідомленнях, отриманих протягом постмаркетингового застосування, хоча й не в усіх випадках були наявні фактори ризику, багато пацієнтів мали фактори, відомі як такі, що пов'язані з панкреатитом, а саме: підвищення рівня тригліцеридів, жовчні камені та вживання алкоголю.

Серцево-судинні захворювання

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

Додаткова інформація

Дані щодо застосування кветіапіну у комбінації з дивалпроексом або літієм при гострих 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.

Лактоза

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

Нераціональне застосування та зловживання

Були зафіксовані випадки нераціонального застосування та зловживання лікарським засобом. Слід з обережністю призначати кветіапін пацієнтам, які в анамнезі мають зловживання алкоголем або наркотиками.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека та ефективність застосування кветіапіну для лікування вагітних жінок не встановлені. На сьогодні немає доказів негативного впливу, отриманих у ході досліджень на тваринах. Можливий вплив на органи зору плода не вивчався. Згідно з інформацією щодо декількох

вагітностей, протягом яких застосовувався кветіапін, повідомлялося про розвиток симптомів неонатальної абстиненції у новонароджених. Тому у період вагітності кветіапін можна призначати, лише якщо очікувана користь виправдовує потенційний ризик. У новонароджених, матері яких приймали кветіапін у період вагітності, спостерігалися симптоми відміни препарату.

Існують опубліковані повідомлення, що кветіапін проникає у грудне молоко людини, хоча ступінь проникнення препарату у молоко невідомий. Жінкам, які годують груддю, бажано припинити годування протягом лікування кветіапіном.

Новонароджені, матері яких у III триместрі приймали антипсихотичні препарати (у тому числі кветіапін), мають ризик виникнення побічних реакцій, включаючи екстрапірамідні симптоми та/або симптоми відміни, що можуть змінюватися за рівнем тяжкості та тривалістю після пологів. Спостерігалися такі наступні побічні реакції: збудження, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, тремор, сонливість, розлади дихання або розлади харчування. Таким чином, новонароджені повинні знаходитись під ретельним наглядом.

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

З огляду на основну дію кветіапіну на центральну нервову систему він може несприятливо впливати на види діяльності, що вимагають концентрації уваги. Тому пацієнтам слід рекомендувати уникати керування автомобілем та користуватися механізмами, поки не буде з'ясовано 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.

Лікарський засіб Кветирон[®] XR Асіно слід застосовувати 1 раз на добу, натще. Таблетки слід ковтати цілими, не розламуючи, не розжовуючи та не подрібнюючи їх.

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

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

Для лікування депресивних епізодів при біполярному розладі

Лікарський засіб Кветирон[®] XR Асіно слід застосовувати 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. У клінічних дослідженнях не спостерігалось додаткової переваги в групі застосування 600 мг порівняно з групою 300 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Доза 600 мг може бути ефективною для окремих пацієнтів. Дози вище 300 мг повинен призначати лікар з досвідом лікування біполярного розладу. Клінічні дослідження показують, що для окремих пацієнтів у випадку виникнення проблем, пов'язаних із непереносимістю препарату, слід розглянути питання про зниження дози до мінімальної – 200 мг.

Для профілактики рецидиву захворювання при біполярному розладі

Для попередження наступних маніакальних, змішаних або депресивних епізодів при біполярному розладі пацієнти, у яких була відповідь на застосування кветіапіну при невідкладному лікуванні біполярного розладу, повинні продовжувати лікування кветіапіном у тій самій призначеній дозі перед сном. Дозу кветіапіну можна коригувати у межах діапазону доз від 300 мг до 800 мг/добу, залежно від клінічної відповіді і переносимості кожного окремого пацієнта. Важливо, щоб для підтримуючої терапії застосовували найнижчі ефективні дози.

Для супутнього лікування тяжких депресивних епізодів при ТДР

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

Переведення з лікарського засобу Кветирон, таблетки з негайним вивільненням діючої речовини

Для зручнішого дозування, пацієнтів, яких лікують препаратом Кветирон (таблетки з негайним вивільненням діючої речовини), можна перевести на Кветирон® XR Асіно в еквівалентній загальній добовій дозі, яку приймати 1 раз на добу. Може виникнути необхідність в індивідуальній корекції дози.

Пацієнти літнього віку

Як і інші антипсихотики та антидепресанти, кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку, особливо на початку лікування та підбору дози. Може знадобитися більш повільне титрування дози кветіапіну, а добова терапевтична доза може бути нижчою, ніж та, що застосовують молодшим пацієнтам. Середній плазмовий кліренс кветіапіну був знижений на 30–50 % в осіб літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами. Лікування пацієнтів літнього віку слід починати з дози 50 мг/добу. Дозу можна збільшувати поступово на 50 мг/добу до досягнення ефективної дози залежно від клінічної відповіді та переносимості лікування в кожного окремого пацієнта.

У пацієнтів літнього віку з тяжкими депресивними епізодами при ВДР лікування слід розпочинати з 50 мг/добу в 1–3-й день, збільшуючи дозу до 100 мг/добу на 4-й день і 150 мг/добу на 8-й день. Потрібно застосовувати найнижчу ефективну дозу, починаючи з 50 мг/добу. Якщо, виходячи з оцінки конкретного пацієнта, необхідне збільшення дози до 300 мг/добу, цього не слід робити раніше, ніж через 22 дні лікування.

Безпека та ефективність застосування пацієнтам віком понад 65 років з депресивними епізодами на фоні біполярного розладу не досліджувалися.

Порушення функції нирок

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

Порушення функції печінки

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

Діти.

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

Передозування.

Симптоми

Загалом ознаки та симптоми передозування, про які повідомлялося, були наслідком посилення відомих фармакологічних ефектів діючої речовини, 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 сечовипускання, дезорієнтації, марення та/або збудження, коми та летального

наслідку. Пацієнти з існуючим тяжким серцево-судинним захворюванням, які належать до групи підвищеного ризику, можуть мати прояви ефектів передозування (див. розділ «Особливості застосування»).

Корекція передозування

Відомо, що під час клінічних досліджень повідомлялося про виживання при гострому передозуванні кветіапіну у дозі до 30 г. Більшість пацієнтів з передозуванням не повідомляли про побічні явища або вони повністю одужували від таких явищ. Повідомлялося про летальний наслідок у ході клінічного дослідження після передозування 13,6 г кветіапіну. З досвіду постмаркетингового нагляду відомо про виникнення рідкісних випадків передозування кветіапіном після його прийому у дозі 6 г у якості монотерапії. Крім того, такі події були зареєстровані в умовах передозування кветіапіну у монотерапії: подовження інтервалу QT, судомні напади, епілептичний статус, рабдоміоліз, пригнічення дихання, затримка сечі, сплутаність свідомості, марення та/або ажитація.

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

Загалом ознаки та симптоми, про які повідомлялося, були наслідком підсилення відомих фармакологічних ефектів препарату, таких як сонливість та седація, тахікардія та артеріальна гіпотензія.

Специфічного антидоту до кветіапіну немає. У випадках тяжкого перебігу передозування слід розглянути необхідність застосування різноспрямованих заходів та інтенсивної терапії, включаючи відновлення та підтримання прохідності дихальних шляхів, забезпечення адекватної оксигенації та вентиляції легень, моніторинг та підтримку діяльності серцево-судинної системи. Грунтуючись на опублікованих літературних даних, пацієнтам з маренням і збудженням, а також чіткими проявами антихолінергічного синдрому слід застосовувати фізостигмін у дозі 1–2 мг під безперервним ЕКГ-моніторингом. Це не є рекомендованим стандартом лікування передозування кветіапіном через можливий негативний вплив фізостигміну на серцеву провідність. Фізостигмін може застосовуватися за відсутності ЕКГ-порушень. Не слід застосовувати фізостигмін при порушеннях ритму, блокадах будь-якого ступеня або розширенні комплексу QRS.

У випадках стійкої артеріальної гіпотензії при передозуванні кветіапіну слід застосовувати відповідні заходи, а саме: внутрішньовенне введення рідини та/або симпатоміметиків (слід уникати застосування адреналіну і дофаміну, оскільки стимуляція β -адренорецепторів може посилити гіпотонію в умовах блокування α -адренорецепторів, спричиненого кветіапіном).

Хоча профілактику абсорбції при передозуванні кветіапіном не вивчали, слід враховувати необхідність промивання шлунка, за можливості - протягом однієї години після застосування препарату (після інтубації, якщо пацієнт знепритомнів), а також застосувати активоване вугілля разом з проносним засобом.

Повідомлялося про формування сторонніх тіл у шлунку при передозуванні кветіапіну пролонгованої дії, та рекомендується провести відповідну діагностичну візуалізацію з метою визначення тактики подальшого ведення пацієнта. У деяких випадках успішним було проведення ендоскопічного видалення фармакобестоару. Звичайне промивання шлунку може бути неефективним при видаленні таких сторонніх тіл, через липку консистенцію маси, що нагадує жуйку.

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

Побічні реакції.

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

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

Частота виникнення небажаних реакцій при лікуванні кветіапіном наведена нижче за такою класифікацією: дуже часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($> 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) та частота невідома (неможливо оцінити, виходячи з існуючих даних).

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

З боку імунної системи: нечасто – гіперчутливість (у тому числі алергічні реакції шкіри); 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 – зниження вільного T_3 ²⁴, гіпотиреоїдизм²¹; дуже рідко – неадекватна секреція антидіуретичного гормону.

Порушення метаболізму та харчування: дуже часто – підвищення рівнів тригліцеридів у сироватці крові^{10,30}, підвищення загального холестерину (особливо холестерину ЛПНЩ)^{11,30}, зниження холестерину ЛПВЩ^{17,30}, підвищення маси тіла^{8,30}; часто – посилення апетиту, підвищення рівня глюкози у крові до рівнів гіперглікемії^{6,30}; нечасто – гіпонатріємія¹⁹, цукровий діабет^{1,5}, загострення вже існуючого цукрового діабету; рідко – метаболічний синдром²⁹.

З боку психіки: часто – незвичайні сні та нічні кошмари, суїцидальні думки та суїцидальна поведінка²⁰; рідко – сомнамбулізм та пов'язані з цим явища, такі як розмови уві сні та розлади харчової поведінки у сні.

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

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

З боку органів зору: часто – нечіткість зору.

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

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

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: часто – задишка²³; нечасто – риніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – сухість у роті; часто – запор, диспепсія, блювання²⁵; нечасто – дисфагія⁷; рідко – панкреатит¹, кишкова непрохідність/зворот кишок.

З боку гепатобіліарної системи: часто – підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові³, підвищення рівнів гамма-ГТ³; нечасто – підвищення рівня аспартаттрансамінази (АСТ)³ у сироватці крові; рідко – жовтяниця⁵, гепатит.

З боку шкіри та підшкірної тканини: дуже рідко – ангіоневротичний набряк⁵, синдром Стівенса-Джонсона⁵, частота невідома – мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзентематозний пустульоз, шкірні реакції, що супроводжуються еозинофілією та системними симптомами, шкірний васкуліт.

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

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

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

Загальні порушення та реакції в місці введення: дуже часто – симптоми відміни (припинення застосування)^{1,9}; часто – легка астения, периферичний набряк, дратівливість, лихоманка; рідко – злоякісний нейролептичний синдром¹, гіпотермія.

Зміни лабораторних показників: рідко – підвищення рівнів креатинфосфокінази у крові¹⁴.

(1) Див. розділ «Особливості застосування».

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

(3) Безсимптомне підвищення (зсув від норми до $> 3 \times$ ВМН у будь-який час) рівнів трансаміназ у сироватці крові (АЛТ, АСТ) або рівнів гамма-ГТ спостерігалось у деяких пацієнтів при застосуванні кветіапіну. Ці підвищення зазвичай були оборотними при продовженні лікування кветіапіном.

(4) Як і інші антипсихотичні лікарські засоби, що блокують альфа1-адренорецептори, кветіапін часто може спричиняти ортостатичну гіпотензію, що супроводжується запамороченням, тахікардією та, у деяких пацієнтів непритомністю, особливо в період підбору початкової дози (див. розділ «Особливості застосування»).

(5) Підрахунок частоти цих ПРЛЗ проводився з урахуванням лише постмаркетингових даних застосування кветіапіну в лікарській формі зі швидким вивільненням.

(6) Рівень глюкози у крові натще ≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л) або рівень глюкози у крові після їди ≥ 200 мг/дл ($\geq 11,1$ ммоль/л) щонайменше в одному випадку.

(7) Зростання частоти виникнення дисфагії при застосуванні кветіапіну порівняно з плацебо спостерігалось тільки в ході клінічних досліджень біполярної депресії.

(8) Базується на $>7\%$ збільшенні маси тіла порівняно з початковою. Виникає переважно протягом перших тижнів терапії у дорослих.

(9) У ході короткочасних плацебо-контрольованих клінічних досліджень монотерапії, в яких оцінювали симптоми припинення лікування, найчастіше спостерігалися такі симптоми відміни: безсоння, нудота, головний біль, діарея, блювання, запаморочення та дратівливість. Частота цих реакцій суттєво знижувалася через 1 тиждень після 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) щонайменше 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) щонайменше в одному випадку. Зростання рівня холестерину ЛПНЩ ≥ 30 мг/дл ($\geq 0,769$ ммоль/л) спостерігалось дуже часто. Середнє значення у пацієнтів з таким підвищенням складало $41,7$ мг/дл ($\geq 1,07$ ммоль/л).

(12) Див. текст нижче.

(13) Кількість тромбоцитів $\leq 100 \times 10^9$ /л щонайменше в одному випадку.

(14) Згідно з повідомленнями клінічних досліджень про небажані явища, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові не асоційоване зі злоякісним нейролептичним синдромом.

(15) Рівні пролактину (пацієнти віком > 18 років): > 20 мкг/л ($> 869,56$ пкмоль/л) для чоловіків; > 30 мкг/л ($> 1304,34$ пкмоль/л) для жінок у будь-який час.

(16) Може призвести до падіння.

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

(18) Кількість пацієнтів, у яких змінювалася тривалість інтервалу QTС від < 450 мс до ≥ 450 мс з підвищенням на ≥ 30 мс. У плацебо-контрольованих дослідженнях кветіапіну середня зміна та кількість пацієнтів, які мали зсув до клінічно значущого рівня, подібні в групах кветіапіну та плацебо.

(19) Зсув від > 132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л щонайменше в одному випадку.

(20) Повідомлялося про випадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки під час терапії кветіапіном або в ранній період після відміни лікування.

(21) Див. розділ «Фармакодинаміка».

(22) Зниження рівня гемоглобіну до ≤ 13 г/дл ($8,07$ ммоль/л) для чоловіків, ≤ 12 г/дл ($7,45$ ммоль/л) для жінок щонайменше в одному випадку траплялося в 11% пацієнтів, що лікувалися кветіапіном, в усіх дослідженнях,

включаючи відкриті додаткові дослідження. Для цих пацієнтів середнє максимальнє зниження гемоглобіну в будь-який час становило – 1,50 г/дл.

(23) Ці повідомлення часто траплялися на фоні тахікардії, запаморочення, ортостатичної гіпотензії та/або супутніх серцевих/респіраторних захворювань.

(24) На основі відхилень від нормального початкового рівня до потенційно клінічно значущого значення в будь-який час після початку всіх досліджень. Відхилення загального Т4, вільного Т4, загального Т3 та вільного Т3 становило $<0,8 \times \text{НМН}$ (пкмоль/л), а відхилення ТТГ становить >5 мМО/л у будь-який час.

(25) Відповідно до підвищення частоти блювання у пацієнтів літнього віку (віком ≥ 65 років).

(26) На основі відхилень у кількості нейтрофілів від $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ спочатку до $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ у будь-який час протягом лікування та на основі наявності пацієнтів із тяжкою нейтропенією ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$) та інфекцією протягом усіх клінічних досліджень кветіапіну.

(27) На основі відхилень від нормального початкового рівня до потенційно клінічно значущого значення в будь-який час після початку всіх досліджень. Відхилення кількості еозинофілів становило $>1 \times 10^9$ клітин/л у будь-який час.

(28) На основі відхилень від нормального початкового рівня до потенційно клінічно значущого значення в будь-який час після початку всіх досліджень. Відхилення кількості лейкоцитів становило $\leq 3 \times 10^9$ клітин/л у будь-який час.

(29) На основі повідомлень про небажані явища щодо метаболічного синдрому в усіх клінічних дослідження кветіапіну.

(30) Під час клінічних досліджень у деяких пацієнтів спостерігалось погіршення більше ніж одного з метаболічних факторів маси тіла, рівня глюкози та ліпідів у крові.

(31) Див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».

(32) Може виникнути під час або невдози після початку терапії та асоціюватися з гіпотензією та/або непритомністю. Частота виникнення ґрунтується на повідомленнях щодо побічних реакцій брадикардії та пов'язаних з цим явищ у всіх клінічних дослідженнях кветіапіну.

(33) На основі одного ретроспективного нерандомізованого епідеміологічного дослідження.

Про випадки подовженого інтервалу QT, шлуночкової аритмії, раптового нез'ясованого летального наслідку, зупинки серця та аритмії типу «*torsade de pointes*» було повідомлено при застосуванні нейролептичних лікарських засобів та вважаються специфічними до цього класу препаратів.

У зв'язку з лікуванням кветіапіном повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції (SCAR), включаючи синдром Стівенса-Джонсона (SJS), токсичний епідермальний некроліз (TEN), шкірні реакції, що супроводжуються еозинофілією та системними проявами (DRESS).

Діти.

Зазначені вище побічні реакції, які спостерігалися у дорослих, мають місце у дітей та підлітків. Нижче зібрано побічні реакції з вищою частотою виникнення у цій віковій групі пацієнтів (10–17 років) або, які не спостерігали у дорослих хворих.

Побічні реакції розташовані залежно від їх частоти виникнення з використанням наступних категорій: 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 ($<1/10\ 000$).

Ендокринологічні порушення: дуже часто – підвищення рівня пролактину¹.

З боку обміну речовин та харчування: дуже часто – посилення апетиту.

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

Судинні порушення: дуже часто – підвищення артеріального тиску².

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – риніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – блювання.

Загальні розлади та реакції у місці введення препарату: часто – дратівливість³.

1. Рівні пролактину (пацієнти <18 років): >20 мкг/л ($>869,56$ пкмоль/л) у чоловіків; >26 мкг/л ($>1130,428$ пкмоль/л) у жінок у будь-який час. Менше 1 % пацієнтів мали підвищення рівня пролактину >100 мкг/л.
2. На основі відхилення вище клінічно значущих границь (адаптовані Національним Інститутом Охорони Здоров'я 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.
4. Див. розділ «Фармакодинаміка».

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це забезпечує продовження моніторингу співвідношення користі/ризиків застосування лікарського засобу. Фахівців у галузі охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці. Не потребує особливих умов зберігання.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6 блістерів у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ФАРМАТЕН ІНТЕРНЕШНЛ С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Індустріал Парк Сапес, Префектура Родопі, блок №5, Родопі 69300, Греція.

Дата останнього перегляду. 12.04.2024

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: +38 044 281 2333.