

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

03.04.2023 № 622

Реєстраційне посвідчення

№ UA/16639/01/01

UA/16639/01/02

UA/16639/01/03

UA/16639/01/04

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Квентіакс® (Kventiax®)

Склад:

діюча речовина: кветіапін;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 25 мг або 100 мг, або 200 мг, або 300 мг кветіапіну (у вигляді кветіапіну фумарату);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, повідон, натрію крохмальгліколят (тип А), гіпромелоза, титану діоксид (E 171), макрогол 4000, заліза оксид жовтий (E 172) – міститься у таблетках по 25 мг та 100 мг, заліза оксид червоний (E 172) – міститься у таблетках по 25 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

- таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг: круглі, блідо-червоного кольору, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеним краєм;
- таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг: круглі, жовто-коричневого кольору, вкриті плівковою оболонкою таблетки;
- таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг: круглі, білого кольору, вкриті плівковою оболонкою таблетки;
- таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг: білого кольору, вкриті плівковою оболонкою таблетки у формі капсули.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Кветіапін.

Код АТХ N05A H04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Кветіапін є похідною речовиною дибензотіазепіну, що чинить нейрореплетичну дію. Кветіапін і його активний метаболіт N-дезалкілкетіапін взаємодіють з цілим рядом рецепторів нейромедіаторів. Залишається нез'ясованим, який внесок у фармакологічний ефект препарату робить N-дезалкільований метаболіт.

Кветіапін проявляє афінність до серотонінових рецепторів головного мозку 5HT₂ та 5HT_{1A} (*in vitro* Кі дорівнює 288 та 557 нМ відповідно) і дофамінових рецепторів D₁ та D₂ (*in vitro* Кі дорівнює 558 та 531 нМ відповідно). Вважається, що це поєднання рецепторного антагонізму при відносній вибірковості взаємодії з рецепторами 5HT₂ порівняно з D₂ лежить в основі клінічних антипсихотичних властивостей препарату, а також відносно низької частоти розвитку екстрапірамідних симптомів. Кветіапін також проявляє високу афінність до рецепторів гістаміну H₁ (*in vitro* Кі дорівнює 10 нМ) та адренергічних рецепторів альфа 1 (*in vitro* Кі дорівнює 13 нМ) при більш низькій афінності до адренергічних рецепторів альфа 2 (*in vitro* Кі дорівнює 782 нМ). Кветіапін не зв'язується з холінергічними мускариновими та бензодіазепіновими рецепторами.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось



N-дезалкілкетіапін аналогічно кетіапіну проявляє афінність до серотонінових рецепторів головного мозку 5HT₂ та дофамінових рецепторів D₁ та D₂.

Крім того, подібно кетіапіну N-дезалкілкетіапін проявляє високу афінність до серотонінових рецепторів 5HT₁ та гістамінергічних і адренергічних рецепторів альфа 1 при більш низькій афінності до адренергічних рецепторів альфа 2.

Фармакокінетика.

У клінічно значущому діапазоні доз фармакокінетика кетіапіну і N-дезалкілкетіапіну є лінійною. Кінетика кетіапіну у чоловіків та жінок, у тих, що палять і не палять, не відрізняється.

Всмоктування. Кетіапін при пероральному застосуванні добре всмоктується у травному тракті. Біодоступність кетіапіну практично не змінюється при прийомі препарату з їжею, при цьому значення C_{max} і AUC збільшуються на 25 % і 15 % відповідно. Максимум вмісту препарату у плазмі крові досягається через 2 години після перорального застосування. Молярна концентрація активного метаболіту N-дезалкілкетіапіну у рівноважному стані становить 35 % від такої кетіапіну.

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

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

При дослідженні препарату з радіоактивними ізотопами показано, що приблизно 73 % виділяється із сечею і 21 % – з калом упродовж одного тижня.

Кетіапін інтенсивно метаболізується у печінці, при цьому частка вихідної сполуки в сечі і калі через тиждень після прийому міченого кетіапіну становить менше 5 % від дози. З урахуванням інтенсивної метаболізації кетіапіну у печінці слід очікувати, що в осіб з порушенням функції печінки вміст препарату у плазмі крові буде вищий, тож може бути необхідним корегування дози.

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

Основним ферментом системи цитохрому P450, що відповідає за метаболізацію кетіапіну, є P450 3A4. Утворення N-дезалкілкетіапіну та елімінація кетіапіну відбуваються головним чином під дією цього ферменту.

У досліджах *in vitro* показано, що кетіапін і деякі з його метаболітів (включаючи N-дезалкілкетіапін) є слабкими інгібіторами ферментів системи цитохрому P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 та 3A4. Проте таке інгібування *in vitro* відзначається тільки в концентраціях, що в 5–50 раз перевищують концентрації в організмі людини при прийомі препарату в дозах 300–800 мг/добу.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування шизофренії.
- Лікування біполярного розладу, зокрема:
 - лікування помірних і тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі;
 - лікування тяжких депресивних епізодів при біполярному розладі;
 - профілактика рецидиву захворювання у пацієнтів з біполярним розладом, у пацієнтів з маніакальними або депресивними епізодами, при яких лікування кетіапіном є ефективним.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату.

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



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє



Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Зважаючи на те, що кветіапін у першу чергу діє на центральну нервову систему, Квентіакс® слід з обережністю застосовувати у комбінації з іншими препаратами, що мають подібну дію, та з алкоголем.

Слід застосовувати з обережністю пацієнтам при сумісному застосуванні препаратів, що мають антихолінергічні (мускаринові) ефекти (див. розділ «Особливості застосування»).

Цитохром P450 (CYP) 3A4 є ферментом, що головним чином відповідає за метаболізм кветіапіну. Під час дослідження взаємодії у здорових добровольців супутнє застосування кветіапіну (25 мг) з кетоконазолом (інгібітором CYP 3A4) спричинило підвищення AUC кветіапіну в 5–8 разів. Таким чином, супутнє застосування кветіапіну з інгібіторами CYP 3A4 протипоказане. Також не рекомендується вживати грейпфрутовий сік протягом періоду лікування кветіапіном.

Під час дослідження багаторазового застосування дози з метою оцінки фармакокінетики кветіапіну, який призначали до та під час лікування карбамазепіном (індуктором печінкового ферменту), супутнє застосування карбамазепіну суттєво підвищувало кліренс кветіапіну. Це підвищення кліренсу знижувало системну експозицію кветіапіну (що вимірювалося за площею AUC) до рівня, який становив у середньому 13 % від експозиції під час застосування самого кветіапіну, хоча у деяких пацієнтів спостерігався більший ефект. Внаслідок цієї взаємодії можуть утворюватися нижчі концентрації у плазмі крові, що може вплинути на ефективність терапії препаратом Квентіакс®.

Супутнє застосування кветіапіну та фенітоїну (ще одного індуктора мікосомального ферменту) спричинило підвищення кліренсу кветіапіну приблизно на 450 %. Розпочинати терапію препаратом Квентіакс® пацієнтам, які одержують індуктор печінкового ферменту, можна лише у тому випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування препарату Квентіакс® переважає ризики, пов'язані з відміною індуктора печінкового ферменту. Важливо, щоб будь-які зміни у прийомі індуктора були поступовими. Якщо необхідно, його слід замінити неіндуктором (наприклад, натрію вальпроатом) (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика кветіапіну суттєво не змінюється при супутньому застосуванні таких антидепресантів як іміпрамін (відомий інгібітор CYP 2D6) або флуоксетин (відомий інгібітор CYP 3A4 та CYP 2D6).

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

При одночасному застосуванні з циметидином фармакокінетика кветіапіну не змінювалась.

Фармакокінетика літію не змінювалась при його одночасному застосуванні з кветіапіном.

У рандомізованому дослідженні тривалістю 6 тижнів при порівнянні комбінації літію з препаратом Квентіакс® та плацебо і препарату Квентіакс® у дорослих пацієнтів, які страждають на гостру манію, підвищення частоти випадків виникнення екстрапірамідних явищ (особливо тремору), сонливості та збільшення маси тіла спостерігали у групі з додаванням літію порівняно з групою з додаванням плацебо (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

У фармакокінетиці натрію вальпроату та кветіапіну не відзначалося клінічно значущих змін при їх одночасному застосуванні. У ретроспективному дослідженні з участю дітей та підлітків, які отримували натрію вальпроат, кветіапін або комбінацію цих препаратів, збільшення кількості випадків лейкопенії та нейтропенії спостерігали у групі, що приймала обидва препарати, порівняно з групами, що одержували ці лікарські засоби окремо.

Дослідження взаємодії з серцево-судинними препаратами не 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 хибнопозитивних результатів ферментного імуноаналізу на наявність метадону та трициклічних антидепресантів. Рекомендується перевіряти сумнівні результати скринінгового імуноаналізу за допомогою відповідного хроматографічного методу.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дощу



Особливості застосування.

Оскільки Квентіакс® показаний для лікування шизофренії, біполярного розладу та супутнього лікування депресивних епізодів у пацієнтів з тяжкими депресивними розладами (ТДР), слід ретельно розглянути профіль безпеки препарату 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 препаратом для дорослих пацієнтів.

Діти

Квентіакс® не рекомендується для застосування 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, блювання, риніт та синкопе), або можуть мати різні наслідки для дітей та підлітків (екстрапірамідні симптоми та дратівливість), а також виявлено одне явище, що раніше не спостерігалось у ході досліджень з участю дорослих пацієнтів (підвищення артеріального тиску). Крім цього, у дітей і підлітків спостерігалися зміни показників функції щитовидної залози.

Відтермінований вплив лікування Квентіакс® 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 препарату Квентіакс® з участю пацієнтів дитячого та підліткового віку лікування кветіапіном супроводжувалося підвищеною порівняно з плацебо частотою екстрапірамідних симптомів (ЕПС) у пацієнтів, яких лікували з приводу шизофренії, біполярної манії та депресії (див. розділ «Побічні реакції»).

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення

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

Крім того, необхідно враховувати потенційний ризик виникнення подій, пов'язаних із суїцидом, після різкого припинення лікування кветіапіном.

Інші психічні захворювання, з приводу яких слід призначати Квентіакс®, можуть також асоціюватися з підвищеним ризиком пов'язаних із суїцидом явищ. Крім того, ці захворювання можуть протікати одночасно з депресивними епізодами.

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

Пацієнти, в анамнезі яких є події, пов'язані з суїцидом, або які демонструють значний рівень суїцидального мислення до початку терапії, мають вищий ризик виникнення суїцидних думок або спроби суїциду та повинні знаходитися під пильним наглядом протягом лікування. Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантів у дорослих пацієнтів з психічними розладами показав підвищений ризик виникнення суїцидальної поведінки у пацієнтів віком до 25 років.

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

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



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє



молодих пацієнтів (віком до 25 років) становила 2,1 % (3/144) у групі, що приймала кветіапін, та 1,3 % (1/75) у групі плацебо. Популяційне ретроспективне дослідження застосування кветіапіну при лікуванні пацієнтів з великим депресивним розладом (ВДР) показало підвищений ризик самоушкодження і суїциду у пацієнтів віком від 25 до 64 років без самоушкоджень в анамнезі при одночасному застосуванні кветіапіну з іншими антидепресантами.

Сонливість та запаморочення

Лікування кветіапіном асоційоване з сонливістю і подібними симптомами, такими як седація (див. розділ «Побічні дії»). 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. Пацієнти з біполярною депресією та пацієнти з депресивними епізодами при ТДР, у яких виникає сонливість, можуть потребувати спостереження протягом 2 тижнів після появи сонливості або до того часу, поки зникнуть симптоми, або припинення лікування.

Ортостатична гіпотензія

Лікування кветіапіном супроводжувалось ортостатичною гіпотензією та супутнім запамороченням (див. розділ «Побічні реакції»), які, 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

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

Синдром апное уві сні

Повідомляли про наявність синдрому апное уві сні у пацієнтів, які приймали кветіапін. Пацієнтам слід застосовувати з обережністю кветіапін, які одночасно приймають депресанти центральної нервової системи та які мають в анамнезі або знаходяться в групі ризику розвитку апное уві сні. Це, зокрема, пацієнти, які мають надмірну масу тіла/ожиріння або пацієнти чоловічої статі.

Судоми

Під час контрольованих клінічних досліджень не було різниці між частотою виникнення судом у пацієнтів, які приймали кветіапін, та пацієнтів із групи плацебо. Як і при лікуванні іншими антипсихотичними препаратами, рекомендується з обережністю призначати препарат пацієнтам із судомами в анамнезі (див. розділ «Побічні дії»).

Екстрапірамідні симптоми

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 та тяжким депресивним розладом.

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

Тардитивна дискінезія

При появі симптомів тардитивної дискінезії слід розглянути питання про необхідність зниження дози або припинення застосування препарату Кветіакс®. Симптоми тардитивної дискінезії можуть погіршуватися і навіть виникати після припинення терапії (див. розділ «Побічні дії»).

Злоякісний нейролептичний синдром

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



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дозв'язу



Тяжка нейтропенія і агранулоцитоз

Тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) спостерігалася у клінічних дослідженнях 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. Можливі фактори ризику виникнення нейтропенії – попереднє існуюче зниження лейкоцитів та нейтропенія, спричинена лікарськими засобами, в анамнезі. Були випадки агранулоцитозу у пацієнтів без попередньо існуючих факторів ризику. Слід розглядати можливість розвитку нейтропенії у пацієнтів з інфекцією, особливо у разі відсутності очевидних сприятливих чинників, а також у пацієнтів з гарячкою нез'ясованого генезу та вжити відповідних клінічних заходів.

Необхідно порадити пацієнтам негайно повідомляти про появу ознак/симптомів, що вказують на агранулоцитоз або інфекцію (таких як гарячка, слабкість, загальмованість або біль у горлі) у будь-який час у період лікування препаратом Квентіакс® SR. Таким пацієнтам необхідно своєчасно проводити визначення кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів (АКН), особливо у разі відсутності сприятливих факторів.

Рекомендовано припинити лікування кветіапіном при рівні нейтрофілів у крові $<1,0 \times 10^9/\text{л}$.

Пацієнтів бажано контролювати щодо появи симптомів інфекції та змін рівня нейтрофілів (поки він не перевищить рівень $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»)).

Антихолінергічні (мускаринові) ефекти

Норкветіапін, активний метаболіт кветіапіну, має помірну або високу спорідненість до декількох підтипів мускаринових рецепторів. Це сприяє виникненню побічних реакцій, що відображають антихолінергічні ефекти при одночасному застосуванні кветіапіну у рекомендованих дозах та інших препаратів, що мають антихолінергічні ефекти у разі передозування. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують ліки з антихолінергічним (мускариновим) ефектом.

Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам із поточним діагнозом або анамнезом затримки сечі, клінічно значущої гіпертрофії предміхурової залози, кишкової непрохідності або пов'язаних з нею станів, підвищеного внутрішньоочного тиску або закритокутової глаукоми (див. розділ «Фармакодинаміка», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Передозування» і «Побічні реакції»).

Взаємодії

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

Супутнє застосування кветіапіну з потужним індуктором печінкового ферменту, таким як карбамазепін або фенітоїн, суттєво знижує концентрацію кветіапіну у плазмі крові, що може зашкодити ефективності терапії кветіапіном. Лікування препаратом Квентіакс® пацієнтів, які отримують індуктор печінкового ферменту, можна розпочинати лише в тому випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування препарату Квентіакс® переважає ризику від відміни індуктора печінкового ферменту. Важливо, щоб будь-які зміни застосування індуктора відбувалися поступово. Якщо потрібно, слід замінити його на неіндуктор (наприклад натрію вальпроат).

Вплив на масу тіла

Повідомлялося про збільшення маси тіла у пацієнтів, які лікувалися кветіапіном, що слід контролювати та коригувати з огляду на клінічну доцільність відповідно до рекомендацій щодо застосування антипсихотичних препаратів (див. розділ «Фармакодинаміка» і «Побічні реакції»).

Гіперглікемія

Розвиток гіперглікемії або загострення цукрового діабету іноді були пов'язані з кетоацидозом чи комою, що рідко спостерігалися, включаючи декілька випадків із летальними наслідками (див. розділ «Побічні дії»). У декількох випадках у пацієнтів була збільшена маса тіла, що може бути фактором ризику. Відповідний клінічний моніторинг бажано проводити згідно з чинними інструкціями щодо застосування антипсихотичних засобів. Пацієнти, які лікуються будь-якими антипсихотичними лікарськими засобами, в тому числі кветіапіном, потребують нагляду щодо виникнення симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість), а пацієнти, які страждають на цукровий діабет або мають фактори ризику цукрового діабету,



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось



повинні регулярно перевірятися стосовно погіршення контролю рівня глюкози. Масу тіла слід постійно контролювати.

Ліпіди

Підвищення рівня тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та загального холестерину і зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) спостерігали у клінічних дослідженнях кветіапіну (див. розділ «Побічні реакції»). При зміні рівня ліпідів слід призначати відповідне лікування.

Метаболічний ризик

З огляду на зміни показників маси тіла, рівня глюкози крові (див. гіперглікемія) і ліпідів, 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 (див. розділ «Побічні реакції»).

Подовження інтервалу QT

У ході клінічних досліджень та під час застосування згідно з інструкцією для медичного застосування кветіапін не спричиняв стійкого збільшення абсолютних QT-інтервалів. У постмаркетинговий період спостерігалось подовження інтервалу QT при застосуванні кветіапіну у терапевтичних дозах (див. розділ «Побічні реакції») та при передозуванні (див. розділ «Передозування»). Як і у разі застосування інших антипсихотиків, слід дотримуватися обережності при призначенні кветіапіну 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, як відомо, подовжують інтервал QT, або при одночасному застосуванні з нейролептиками, особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом подовження інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією або гіпомagneмією (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тяжкі шкірні побічні реакції

Відомо, що під час лікування кветіапіном повідомляли про дуже рідкісні випадки тяжких шкірних побічних реакцій (SCAR), включаючи синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), мультиформну еритему та реакції шкіри, що супроводжуються еозинофілією та системними проявами (DRESS), які можуть нести загрозу життю або мати летальні наслідки.

Тяжкі шкірні побічні реакції супроводжуються одним або декількома симптомами: обширний шкірний висип, який може супроводжуватися свербіжем або пустулами, ексфолювативний дерматит, гарячка, лімфаденопатія та можлива еозинофілія чи нейтрофілія. Більшість із цих реакцій виникали протягом 4 тижнів після початку лікування кветіапіном, деякі реакції DRESS виникали 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 методи лікування.

Відміна прийому препарату

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

Пацієнти літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією

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

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



Угоджено з матеріалами
реєстраційного доосье



За даними метааналізу атипичних антипсихотиків відомо, що пацієнти літнього віку, які страждають психозом, пов'язаним з деменцією, становлять групу підвищеного ризику летального наслідку порівняно з плацебо. За даними двох 10-тижневих плацебо-контрольованих досліджень в одній групі пацієнтів (n=710; середній вік 83 роки; діапазон 56–99 років) летальність серед пацієнтів, які лікувалися кветіапіном, становила 5,5 % проти 3,2 % у групі плацебо. Летальність пацієнтів під час досліджень була з різних причин, що були очікуваними для цієї групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку з хворобою Паркінсона (ХП)/паркінсонізмом

Популяційне ретроспективне дослідження у лікуванні пацієнтів із ВДР показало підвищений ризик летального наслідку 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 при призначенні кветіапіну пацієнтам літнього віку з ХП.

Дисфагія

При застосуванні кветіапіну відзначалася дисфагія. Слід з обережністю застосовувати кветіапін пацієнтам, яким загрожує ризик аспіраційної пневмонії.

Запори та непрохідність кишечника

Запор – фактор ризику розвитку кишкової непрохідності. При застосуванні кветіапіну були зареєстровані випадки запору та непрохідності кишечника (див. розділ «Побічні реакції»), зокрема летальні випадки у пацієнтів, які мали більш високий ризик розвитку кишкової непрохідності, включаючи тих пацієнтів, які отримували одночасно декілька лікарських засобів, що знижують перистальтику кишечника, та/або лікарських засобів, стосовно яких могли бути не зареєстровані повідомлення про те, що вони спричиняють запор. Лікування пацієнтів із кишковою непрохідністю/заворотом кишок слід проводити під ретельним наглядом та з наданням невідкладної медичної допомоги.

Венозна тромбоемболія

На тлі застосування нейролептичних засобів відзначалися випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ). Оскільки пацієнти, які застосовують нейролептики, часто мають набуті фактори ризику розвитку ВТЕ, всі можливі фактори ризику появи ВТЕ слід визначити до та під час терапії кветіапіном і вжити запобіжних заходів.

Панкреатит

Повідомляли про випадки панкреатиту під час клінічних випробувань та постмаркетингового застосування, але взаємозв'язок не був встановлений. У повідомленнях щодо постмаркетингового застосування багато пацієнтів мали такі фактори ризику розвитку панкреатиту як збільшення рівня тригліцеридів (див. розділ «Особливості застосування. Ліпіди»), жовчні камені та вживання алкоголю.

Кардіоміопатія і міокардит

Під час проведенні клінічних досліджень, а також постмаркетингового періоду повідомляли про кардіоміопатію і міокардит, однак причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням кветіапіну не було встановлено. Слід повторно оцінити доцільність застосування кветіапіну пацієнтам у разі підозри на кардіоміопатію або міокардит.

Додаткова інформація

Дані щодо застосування кветіапіну у комбінації з дивалпроексом або лігієм при маніакальних епізодах помірного або тяжкого ступеня є обмеженими, проте комбінована терапія переносилася добре (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»). Спостерігався адитивний ефект на третьому тижні лікування.

Нераціональне застосування та зловживання

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

Лактоза

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



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дозволу



Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Перший триместр

Помірна кількість опублікованих даних про вагітність, що піддавалась впливу (тобто від 300 до 1000 результатів вагітності), включаючи окремі звіти та деякі обсерваційні дослідження, не свідчать про підвищений ризик вад розвитку внаслідок лікування кветіапіном. Однак, виходячи з усіх наявних даних, однозначного висновку зробити не можна. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Таким чином, кветіапін можна застосовувати у період вагітності, лише якщо користь виправдовує потенційний ризик.

Третій триместр

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, тремор, сонливість, респіраторний дистрес-синдром або розлади харчування. Отже, новонароджені, чії матері під час III триместру вагітності лікувалися кветіапіном, повинні перебувати під ретельним наглядом.

Період годування груддю

На підставі дуже обмежених даних з опублікованих звітів про екскрецію кветіапіну в грудне молоко людини екскреція кветіапіну у терапевтичних дозах є невизначеною. Через відсутність достовірних даних необхідно прийняти рішення про припинення годування груддю або припинення терапії кветіапіном, враховуючи користь від годування груддю для дитини та користь від терапії для жінки.

Фертильність

Вплив кветіапіну на фертильність людини не оцінювали. Відомо, що у дослідженні на щурах спостерігались ефекти, пов'язані з підвищеним рівнем пролактину, хоча вони не мають прямого відношення до людей.

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

З огляду на те, що кветіапін головним чином діє на центральну нервову систему, пацієнтам не рекомендується керувати автомобілем або іншими механізмами, поки не буде визначено індивідуальної чутливості до такого впливу.

Спосіб застосування та дози.

Для кожного показання призначають різні схеми дозування. Слід переконатися, що призначене пацієнту дозування відповідає його стану.

Лікування шизофренії.

Препарат Квентіакс® слід застосовувати двічі на добу. Добова доза у перші чотири доби становить: 50 мг (перша доба), 100 мг (друга доба), 200 мг (третья доба) та 300 мг (четверта доба). Після 4 днів лікування дозу необхідно титрувати до звичайно ефективних 300–450 мг/добу. Залежно від клінічної відповіді та переносимості дозу можна коригувати у рамках діапазону від 150 мг до 750 мг на добу.

Лікування маніакальних епізодів від помірного до тяжкого ступеня при біполярному розладі

Препарат Квентіакс® слід застосовувати двічі на добу. Добова доза у перші чотири 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 до 6-го дня лікування. Залежно від клінічної ефективності та переносимості дозу можна коригувати у рамках діапазону від 200 мг до 800 мг на добу. Звичайна ефективна доза знаходиться у межах 400–800 мг/добу.

Лікування депресивних епізодів при біполярному розладі

Препарат Квентіакс® слід застосовувати один раз перед сном. Загальна добова доза для перших чотирьох днів лікування становить: 50 мг (перша доба), 100 мг (друга доба), 200 мг (третья доба) і 300 мг (четверта доба). Рекомендована добова доза – 300 мг. У клінічних дослідженнях не спостерігалося додаткової переваги в групі застосування 600 мг порівняно з групою 300 мг (див.



Узгоджено з матеріалом
реєстраційного дощу



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 разі поганої непереносимості препарату слід розглянути доцільність зниження дози до мінімальної – 200 мг.

Профілактика рецидиву захворювання при біполярному розладі

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

Пацієнти літнього віку

Як і інші антипсихотики та антидепресанти, Квентіакс® слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку, особливо на початку лікування та у період підбору дози. Може потребуватися більш повільне титрування дози препарату Квентіакс®, 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.

У пацієнтів віком від 65 років з депресивними епізодами при біполярному розладі безпеку та ефективність застосування лікарського засобу не досліджували.

Порушення функції нирок

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

Порушення функції печінки

Кветіапін активно метаболізується у печінці. Тому препарат Квентіакс® слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушеннями функції печінки, особливо протягом початкового періоду підбору дози. Лікування пацієнтів з порушеннями функції печінки слід починати з дози 25 мг/добу. Дозу можна збільшувати з кроком 25–50 мг/добу до досягнення ефективною дози, залежно від клінічної відповіді та переносимості у кожного окремого пацієнта.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування кветіапіну для лікування дітей не досліджували, тому препарат не слід застосовувати дітям та підліткам (до 18 років). (Див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Симптоми.

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

Передозування може призвести до пролонгації інтервалу QT, судом, епілептичного статусу, рабдоміолізу, пригнічення дихання, затримки сечі, сплутаної свідомості, марення та/або збудження, коми та летального наслідку.

Пацієнти з існуючим тяжким серцево-судинним захворюванням можуть мати збільшений ризик появи ефектів передозування (див. розділ «Особливості застосування»).

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.

Згідно з загальнодоступною літературою, пацієнтів із делірієм, збудженням і явним антихолінергічним синдромом можна лікувати фізостигміном (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



Узгоджено з матеріалом
реєстраційного дощу



серця будь-якого ступеня або розширення комплексу QRS.

Хоча запобігання абсорбції при передозуванні не досліджено, у випадку важкого 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 взяти відповідних заходів, таких як внутрішньовенне введення рідини та/або симпатоміметиків.

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

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

Побічні реакції.

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

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

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

<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	
Дуже часто	Зниження рівня гемоглобіну ²²
Часто	Лейкопенія ^{1,28} , зменшення кількості нейтрофілів, підвищення рівня еозинофілів ²⁷
Нечасто	Тромбоцитопенія, анемія, зниження кількості тромбоцитів ¹³ ,
Рідко	нейтропенія ¹ Агранулоцитоз ²⁶
<i>З боку імунної системи</i>	
Нечасто	Гіперчутливість (у тому числі алергічні реакції шкіри)
Рідко	Анафілактична реакція ⁵
<i>З боку ендокринної системи</i>	
Часто	Гіперпролактинемія ¹⁵ , зниження загального T ₄ ²⁴ , зниження вільного T ₄ ²⁴ , зниження загального T ₃ ²⁴ , підвищення ТТГ ²⁴
Нечасто	Зниження вільного T ₃ ²⁴ , гіпотиреоїдизм ²¹
Дуже рідко	Неадекватна секреція антидіуретичного гормону
<i>З боку метаболізму та харчування</i>	
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	Гіпонатріємія ¹⁹ , цукровий діабет ^{1,5} загострення вже існуючого цукрового діабету
Рідко	Метаболічний синдром ²⁹
<i>Психічні порушення</i>	
Часто	Незвичайні сни та нічні кошмари, суїцидальні думки та суїцидальна поведінка ²⁰



Узгоджено в матеріалі:
реєстраційного дозволу



Рідко	Сомнамбулізм та пов'язані з цим явища, такі як розмови уві сні та розлади харчової поведінки у сні
<i>З боку нервової системи</i>	
Дуже часто	Запаморочення ^{4,16} , сонливість ^{2,16} , головний біль, екстрапірамідні симптоми ^{1,21} , дизартрія
Часто	Судоми ¹ , синдром неспокійних ніг, тардитивна дискінезія ^{1,5} , непритомність ^{4,16}
Нечасто	Стан сплутаності свідомості
<i>З боку серця</i>	
Часто	Тахікардія ⁴ , пальпітація ²³
Нечасто	Пролонгація інтервалу QT ^{1,12,18} , брадикардія ³²
Частота невідома	Кардіоміопатія, міокардит
<i>З боку органів зору</i>	
Часто	Нечіткість зору
<i>З боку судин</i>	
Часто	Ортостатична гіпотензія ^{4,16}
Рідко	Венозна тромбоемболія ¹
Частота невідома	Інсульт ³³
<i>З боку нирок та сечовивідних шляхів</i>	
Нечасто	Затримка сечовипускання
<i>Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення</i>	
Часто	Диспное ²³
Нечасто	Риніт
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Дуже часто	Сухість у роті
Часто	Запор, диспепсія, блювання ²⁵
Нечасто	Дисфагія ⁷
Рідко	Панкреатит ¹ , кишкова непрохідність/ілеус
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	
Часто	Підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові ³ , підвищення рівнів гамма-ГТЗ
Нечасто	Підвищення рівня аспартаттрансаминази (АСТ) ³ у сироватці крові
Рідко	Жовтяниця ⁵ , гепатит
<i>З боку шкіри та підшкірної тканини</i>	
Дуже рідко	Ангіоневротичний набряк ⁵ , синдром Стівенса–Джонсона ⁵
Частота невідома	Токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), реакції шкіри, що супроводжуються еозинofilією та системними проявами (DRESS), шкірний васкуліт
<i>З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>	
Дуже рідко	Рабдоміоліз
<i>Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани</i>	
Частота невідома	Синдром відміни препарату у новонароджених ³¹ , неонатальна абстиненція
<i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>	
Нечасто	Статева дисфункція
Рідко	Пріапізм, галакторея, набряки молочних залоз, порушення менструального циклу
<i>Загальні порушення</i>	
Дуже часто	Симптоми відміни (припинення застосування) ^{1,9}
Часто	Легка астенія, периферичний набряк, дратівливість, пірексія
Рідко	Злоякісний нейрорептичний синдром ¹ , гіпотермія



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє



Зміни лабораторних показників

Рідко Підвищення рівня креатинінфосфокінази у крові¹⁴

1. Див. розділ «Особливості застосування».
2. Сонливість може виникати, як правило, протягом перших 2 тижнів лікування і зазвичай зникає при продовженні застосування кветіапіну.
3. Асимптоматичне підвищення (відхилення від норми до $>3 \times \text{НМН}$ у будь-який час) рівнів трансаміназ (АЛТ, АСТ) або гамма-ГТ (глутамілтрансферази) спостерігали у деяких пацієнтів при застосуванні кветіапіну. Такі підвищення були зазвичай оборотними при продовженні лікування кветіапіном.
4. Як і інші антипсихотичні лікарські засоби, що блокують альфа1-адренергічні рецептори, кветіапін часто може спричиняти ортостатичну гіпотензію, що супроводжується запамороченням, тахікардією та у деяких пацієнтів – непритомністю, особливо протягом періоду підбору початкової дози (див. розділ «Особливості застосування»).
5. Підрахунок частоти цих побічних реакцій проводили лише на основі постмаркетингових даних застосування кветіапіну у 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) 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 спостерігались найчастіше у ході короткочасних плацебо-контрольованих клінічних досліджень монотерапії, в яких оцінювали симптоми відміни: безсоння, нудота, головний біль, діарея, блювання, запаморочення та дратівливість. Частота цих реакцій суттєво знижувалася через тиждень 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) як мінімум в одному випадку.
11. Рівень холестерину ≥ 240 мг/дл ($\geq 6,2064$ ммоль/л) (пацієнти віком ≥ 18 років) або ≥ 200 мг/дл ($\geq 5,172$ ммоль/л) (пацієнти віком < 18 років) як мінімум в одному випадку. Підвищення рівня холестерину ЛПНЩ ≥ 30 мг/дл ($\geq 0,769$ ммоль/л) спостерігалось дуже часто. Середнє значення серед пацієнтів з таким підвищенням рівня холестерину ЛПНЩ 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 даними клінічних досліджень щодо побічних реакцій 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) у чоловіків; > 30 мкг/л ($> 1304,34$ пкмоль/л) у жінок – у будь-який час.
16. Може призвести до падіння.
17. Холестерин ЛПВЩ < 40 мг/дл (1,025 ммоль/л) у чоловіків; < 50 мг/дл (1,282 ммоль/л) у жінок у будь-який час.
18. Кількість пацієнтів, у яких змінювалась тривалість інтервалу QTc з < 450 мсек до ≥ 450 мсек з підвищенням на ≥ 30 мсек. У плацебо-контрольованих дослідженнях кветіапіну середня зміна та кількість пацієнтів, які мали відхилення до клінічно значущого рівня, подібні у групах кветіапіну та плацебо.
19. Відхилення з > 132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л принаймні при одному обстеженні.
20. Про випадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки повідомляли під час терапії кветіапіном або одразу після припинення лікування препаратом (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).
21. Див. розділ «Фармакологічні властивості».
22. Зниження рівня гемоглобіну до ≤ 13 г/дл (8,07 ммоль/л) у чоловіків, ≤ 12 г/дл (7,45 ммоль/л) у жінок принаймні при одному обстеженні спостерігалось у 11 % пацієнтів, яких лікували кветіапіном у всіх дослідженнях, включаючи відкриті. Для цих пацієнтів середнє максимальне зменшення рівня гемоглобіну у будь-який час становило 1,50 г/дл.
23. Часто спостерігалось на тлі тахікардії, запаморочення, ортостатичної гіпотензії та/або основних серцевих/респіраторних захворювань.
24. На основі відхилення від нормального початкового до потенційно клінічно важливого значення у будь-який час після початку лікування 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.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дозволу



25. Згідно зі збільшенням частоти випадків блювання у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років).
26. Відхилення рівня нейтрофілів від базового $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ до $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ у будь-який час протягом лікування.
27. Засноване на відхиленні від нормального початкового до потенційно клінічно важливого значення у будь-який час після початку лікування 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 початку лікування в усіх дослідженнях. Відхилення лейкоцитів становило $\leq 3 \times 10^9$ клітин/л у будь-який час.
29. Згідно з повідомленнями про побічні реакції щодо метаболічного синдрому, отриманими в усіх клінічних дослідженнях кветіапіну.
30. Під час клінічних досліджень у деяких пацієнтів спостерігалось більше ніж одноразове посилення 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 невдовзі після початку терапії та асоціюватися з гіпотензією та/або непритомністю. Частота виникнення ґрунтується на повідомленнях щодо виникнення брадикардії та пов'язаних з цим явищ, які спостерігалися у всіх клінічних дослідженнях кветіапіну.
33. На основі одного ретроспективного нерандомізованого епідеміологічного дослідження. Випадки подовженого інтервалу QT, шлуночкової аритмії, раптового нез'ясованого летального наслідку, зупинки серця та аритмії типу «torsade de pointes» були повідомлені при застосуванні нейролептичних лікарських засобів та вважаються специфічними до цього класу препаратів. У зв'язку з лікуванням кветіапіном повідомляли про тяжкі шкірні побічні реакції (SCAR), включаючи синдром Стівенса–Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), реакції шкіри, що супроводжуються еозинофілією та системними проявами (DRESS).

Пацієнти дитячого віку

Ті ж ПРЛЗ, що були описані вище у дорослих, слід розглядати і серед дітей та підлітків. Таблиця 2 узагальнює ПРЛЗ, що виникають з вищою частотою у пацієнтів дитячого та підліткового віку (10–17 років), ніж у дорослих, або ПРЛЗ, що не спостерігалися в групі дорослих хворих.

ПРЛЗ серед дітей та підлітків, асоційовані з лікуванням кветіапіном, що трапляються частіше, ніж у дорослих, або не спостерігаються в групі дорослих пацієнтів. Частота виникнення небажаних явищ визначена за такою класифікацією: дуже часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($> 1/10000$, $< 1/1000$) та дуже рідко ($< 1/10000$).

Таблиця 2

<i>Порушення з боку ендокринної системи</i>	
Дуже часто	Підвищення рівня пролактину ¹
<i>Порушення метаболізму та харчування</i>	
Дуже часто	Збільшений апетит
<i>Порушення з боку нервової системи</i>	
Дуже часто	Екстрапірамідні симптоми ^{3,4}
Часто	Втрата свідомості
<i>Порушення з боку судин</i>	
Дуже часто	Підвищення артеріального тиску ²
<i>Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння</i>	
Часто	Риніт
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>	
Дуже часто	Блювання
<i>Загальні порушення та реакції у місці введення препарату</i>	
Часто	Дратівливість ³

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

²На основі відхилень вище клінічно значущих значень (на основі критеріїв Національного інституту

Узгоджено з матеріалом
реєстраційного дозволу

охорони здоров'я) або підвищення >20 мм рт. ст. для систолічного або >10 мм рт. ст. для діастолічного артеріального тиску у будь-який час у двох короткотривалих (3–6 тижнів) плацебо-контрольованих дослідженнях у дітей та підлітків.

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

⁴Див. розділ «Фармакодинаміка».

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 або 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія.

КРКА-ФАРМА д.о.о., Хорватія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.

В. Холєвца 20/Е, 10450 Ястребарско, Хорватія.

Дата останнього перегляду.

Л. Шенет узгоджено 17.02.2023 р.
lw