

From:

To:

Date: 2/21/2022 2:41:37 AM

Subject:

Attachments: .thmx

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

КЕТИЛЕПТ®
(KETILEPT®)

Склад:

діюча речовина: кветіапін;

1 таблетка містить 28,78 мг, 115,13 мг та 230,26 мг кветіапіну фумарату, що відповідає 25 мг, або 100 мг або 200 мг кветіапіну;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

склад оболонки: Opadry II 33G28523 білий (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), лактози моногідрат, макрогол, триацетин); Opadry II 33G24283 рожевий (для таблеток 200 мг) (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), лактози моногідрат, макрогол, триацетин, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 25 мг: білого або майже білого кольору круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням стилізованої літери «Е» з одного боку та числа «201» – з іншого боку таблетки, без або майже без запаху;

таблетки 100 мг: білого або майже білого кольору круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням стилізованої літери «Е» та числа «202» з одного боку таблетки, без або майже без запаху;

таблетки 200 мг: темно-рожевого кольору круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, із гравіюванням стилізованої літери «Е» і числа «204» з одного боку таблетки, без або майже без запаху.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Кветіапін. Код АТХ. N05A H04.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії.

Кветіапін є атипичним антипсихотичним препаратом, який чинить антагоністичну дію відносно рецепторів нейротрансмітерів головного мозку. Кветіапін та активний метаболіт плазми людини норкветіапін взаємодіють з різними типами нейромедіаторних рецепторів.

Кветіапін і норкветіапін мають спорідненість із серотоніновими (5HT_{1A} і 5HT₂), дофаміновими (D₁ і D₂), гістаміновими (H₁) та адренергічними (α₁ і α₂) рецепторами; він має більшу спорідненість до 5HT₂-рецепторів, ніж до D₁ і D₂ рецепторів. Саме ця комбінація рецепторного антагонізму з більшою селективністю

до 5-HT₂ рецепторів відносно рецепторів D₂ вважається такою, що сприяє клінічним антипсихотичним ефектам та низькій схильності до екстрапірамідних побічних симптомів препарату Кетилепт® порівняно з типовими антипсихотичними препаратами.

Кветіапін і норкветіапін також мають високу спорідненість із гістамінергічними (H₁) та α₁-адренергічними рецепторами, нижчу спорідненість з α₂-рецепторами, але не має помітної спорідненості з мускариновими холінергічними або бензодіазепіновими рецепторами, тоді як норкветіапін має помірну або високу спорідненість до декількох підтипів мускаринових рецепторів, що може пояснювати антихолінергічні (мускаринові) ефекти.

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

Механізм дії кветіапіну, як і інших антипсихотичних засобів, невідомий.

Сонливість при дії кветіапіну можна пояснити його високою спорідненістю із гістаміновими (H₁) рецепторами.

Аналогічно, ортостатичну гіпотензію під час прийому кветіапіну можна пояснити його високою спорідненістю з α₁-адренергічними рецепторами.

Фармакодинаміка.

Відомо, що кветіапін активний у тестах на антипсихотичну активність, таку як умовно-рефлекторне уникнення.

Кветіапін блокує агоністичний вплив на допамін, що підтверджується результатами оцінки поведінкових реакцій або електрофізіологічних досліджень, а також збільшує концентрацію метаболітів допаміну, нейрохімічну експресію блокування рецепторів D₂.

Відомо, що у ході доклінічних досліджень, під час яких перевірялась тенденція до розвитку екстрапірамідних симптомів, кветіапін мав атиповий профіль активності та відрізнявся від стандартних антипсихотичних препаратів.

Кветіапін після тривалого застосування не призводив до надмірної чутливості допамінових D₂-рецепторів.

Відомо, що кветіапін у дозах, ефективних для блокади допамінових D₂-рецепторів, спричиняв лише слабку катаlepsію.

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

Клінічна безпека

Відомо, що при лікуванні кветіапіном можливе зниження рівня гормонів щитовидної залози, даний ефект являється дозозалежним.

Катаракта

Відомо, що у клінічному дослідженні з оцінки катарактогенного потенціалу кветіапіну (200-800 мг/добу) проти рисперидону (2-8 мг/добу) у пацієнтів з шизофренією або шизоафективним розладом, відсоток пацієнтів з підвищеним помутнінням кришталика був не вищим у групі пацієнтів, які приймали кветіапін (4 %), порівняно з тими, хто отримував рисперидон (10 %) при застосуванні препарату принаймні 21 місяць.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після прийому внутрішньо кветіапін швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові відзначається через 1,5 години. Прийом їжі впливає на біодоступність кветіапіну.

При рівноважному стані максимальна молярна концентрація активного метаболіту норкветіапін становить 35 % концентрації кветіапіну.

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

Розподіл

З білками плазми зв'язується приблизно 83 % препарату.

Метаболізм

Кветіапін значною мірою метаболізується у печінці; основними шляхами його біотрансформації є сульфоокислення і окислення. Використання радіоактивно міченого кветіапіну виявило, що менше 5 % кветіапіну не метаболізується і виводиться у незміненому вигляді з сечею або фекаліями.

У ході досліджень в умовах *in vitro* було встановлено, що основним ферментом метаболізму кветіапіну, опосередкованого цитохромом P450, є CYP3A4. Основні метаболіти, що утворюються в організмі, не мають істотної фармакологічної активності.

Виведення

Клінічні дослідження показали, що кветіапін ефективний при застосуванні його два рази на добу. Незважаючи на те, що час напіввиведення кветіапіну становить майже 7 годин, дані позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) показують, що зайнятість 5HT₂ і D₂-рецепторів підтримується до 12 годин після одноразового прийому кветіапіну.

Після прийому внутрішньо разової дози ¹⁴C-міченого кветіапіну менше 5 % прийнятої кількості виводиться у незмінному стані; це свідчить про активний метаболізм кветіапіну у печінці. Приблизно 73 % радіоактивної мітки виводиться із сечею і 21 % з калом.

Особливі популяції.

Стать

Фармакокінетика кветіапіну у жінок та чоловіків не відрізняється.

Фармакокінетика кветіапіну лінійна у терапевтичному діапазоні доз і істотно не залежить від статі або раси.

Пацієнти літнього віку

В осіб літнього віку середній кліренс кветіапіну приблизно на 30-50 % нижчий, ніж у дорослих пацієнтів віком від 18-65 років.

Пацієнти з порушенням функції нирок

При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв на 1,73 м²) і печінковій недостатності (алкогольний цироз) середній кліренс кветіапіну у плазмі крові знижений приблизно на 25 %.

Пацієнти з порушенням функції печінки

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

Діти

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування шизофренії.

Лікування біполярних розладів, включаючи:

- маніакальні епізоди від помірного до важкого ступеня, пов'язані з біполярними розладами;
- великі депресивні епізоди, пов'язані з біполярними розладами.

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату;
- одночасний прийом інгібіторів цитохрому P450 3A4, таких як інгібітори ВІЛ-протеази, азолвмісних протигрибкових препаратів, еритроміцину, кларитроміцину та нефазодону (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

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

Під час дослідження багаторазового застосування дози з метою оцінки фармакокінетики кветіапіну, який призначали до та під час лікування карбамазепіном (індуктором печінкового ферменту), супутнє застосування карбамазепіну суттєво підвищувало кліренс кветіапіну. Це підвищення кліренсу знижувало системну експозицію кветіапіну (що вимірювалося за площею AUC) до рівня, який становив у середньому 13 % від експозиції під час застосування самого кветіапіну, хоча у деяких пацієнтів спостерігався більший ефект. Внаслідок цієї взаємодії можуть створюватися нижчі концентрації у плазмі крові, що може вплинути на ефективність терапії Кетилепту®. Одночасне застосування кветіапіну та фенітоїну (ще одного індуктора мікросомального ферменту) спричиняло підвищення кліренсу кветіапіну приблизно на 450 %. Розпочинати терапію Кетилептом® пацієнтам, які одержують індуктор печінкового ферменту, можна лише у тому випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування

Кетилепту® переважає ризики, пов'язані з відміною індуктора печінкового ферменту. Важливо, що будь-які зміни у прийомі індуктора мають бути 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).

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

При одночасному застосуванні з циметидином фармакокінетика кветіапіну не змінювалась.

Фармакокінетика літію не змінювалась при його одночасному застосуванні з кветіапіном.

Існують дані, що у рандомізованому дослідженні тривалістю 6 тижнів при порівнянні комбінації літію з кветіапіном та плацебо з кветіапіном у дорослих пацієнтів, які страждають на гостру манію, підвищення частоти випадків виникнення екстрапірамідних явищ (особливо тремор), сонливості та збільшення маси тіла спостерігали у групі з додаванням літію порівняно з групою з додаванням плацебо.

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

Дослідження щодо взаємодії із серцево-судинними препаратами не проводили.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні кветіапіну з лікарськими засобами, що порушують електролітний баланс або продовжують 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 Кетилепт® показаний для лікування шизофренії, біполярного розладу та супутнього лікування депресивних епізодів у пацієнтів з ТДР, слід ретельно розглянути профіль безпеки препарату з огляду на встановлений конкретному пацієнту діагноз та дозу, яку він приймає.

Діти

Кетилепт® не рекомендується для застосування дітям та підліткам віком до 18 років через відсутність даних, що свідчили б на користь його застосування цій віковій групі. Клінічні дослідження кветіапіну показали, що, окрім відомого профілю безпеки, визначеного для

дорослих (див. розділ «Побічні реакції»), частота деяких небажаних явищ є вищою у дітей, ніж у дорослих (підвищений апетит, зростання рівня пролактину в сироватці крові та екстрапірамідні симптоми), 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.

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

Відомо, що під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень 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 та біполярної манії (див. розділ «Побічні реакції»).

Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення стану

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 з причини відомих факторів ризику при захворюванні, стосовно якого проводиться лікування.

Інші психічні захворювання, з приводу яких призначається Кетилепт®, 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, яких дотримуються при лікуванні пацієнтів із тяжкими депресивними епізодами.

Пацієнти, в анамнезі яких спостерігалися 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 ретельним наглядом протягом лікування. Мета-аналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантів у дорослих пацієнтів із психічними розладами показав підвищений ризик виникнення суїцидальної поведінки у пацієнтів віком до 25 років.

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

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

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 (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування кветіапіну асоціювалося з розвитком акатизії, що характеризувалася суб'єктивно неприємним чи таким, що спричиняє дистрес неспокоєм та потребою рухатися, що нерідко супроводжувалася нездатністю нерухомо сидіти або 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 ознак та симптомів тардитивної дискінезії слід розглянути питання про необхідність зниження дози або припинення застосування Кетилепту®. Симптоми тардитивної дискінезії можуть погіршуватися, і навіть виникати після припинення терапії (див. розділ «Побічні реакції»).

Сонливість та запаморочення

Лікування кветіапіном асоційоване з сонливістю і подібними симптомами, такими як седація (див. розділ «Побічні дії»). У ході клінічних досліджень лікування пацієнтів із біполярною депресією такі симптоми виникали, як правило, протягом перших 3 днів лікування і були переважно від легких до помірних за інтенсивністю. Стосовно пацієнтів з біполярною депресією та пацієнтів з депресивними епізодами при ТДР, у яких виникає сонливість, може знадобитися спостереження протягом 2 тижнів після появи сонливості або до того часу, поки зникнуть симптоми, або може бути необхідним розгляд питання про припинення лікування.

Ортостатична гіпотензія

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

Синдром нічного апное

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

Серцево-судинні захворювання

Кетилепт® слід з обережністю застосовувати пацієнтам з відомими 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.

Судоми

В ході досліджень не виявлено різниці в частоті виникнення судом у пацієнтів, які приймали кветіапін, та пацієнтів із групи плацебо. Відсутні дані про частоту виникнення судом у пацієнтів з епілепсією в анамнезі. Як і при лікуванні іншими антипсихотичними препаратами, рекомендується з обережністю призначати препарат для лікування пацієнтів з нападами епілепсії в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

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 Кетилепту® та розпочати відповідне лікування.

Тяжка нейтропенія та агранулоцитоз

Тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) нечасто спостерігалася у клінічних дослідженнях кветіапіну. Повідомляли про агранулоцитоз (тяжку нейтропенію з інфекцією) рідко серед пацієнтів, які отримували кветіапін під час клінічних випробувань, а також при застосуванні у постмаркетинговий період (у тому числі випадки з летальним наслідком). Більшість випадків тяжкої нейтропенії виникали у межах двох місяців від початку терапії кветіапіном. Явного зв'язку з дозою не було встановлено. Протягом постмаркетингового періоду нормалізація лейкопенії та/або нейтропенії відбувалася після припинення терапії кветіапіном. Можливі фактори ризику виникнення нейтропенії включають попередньо існуюче зниження кількості лейкоцитів (Л) та нейтропенію, викликану лікарськими засобами, в анамнезі. Проте деякі випадки спостерігалися у пацієнтів без попередньо існуючих факторів ризику. Рекомендовано припинити лікування кветіапіном при рівні нейтрофілів у крові $<1,0 \times 10^9/\text{л}$. Слід спостерігати за ознаками та симптомами інфекції та контролювати рівень нейтрофілів (поки вони не перевищать рівень $<1,5 \times 10^9/\text{л}$) (див. розділ «Побічні реакції»).

Слід зважати на можливість розвитку нейтропенії у пацієнтів з наявною інфекцією, незважаючи на відсутність факторів ризику, а також у пацієнтів з лихоманкою нез'ясованого генезу, та застосовувати відповідні клінічні заходи.

Необхідно порадити пацієнтам негайно повідомляти про появу ознак/симптомів, що вказують на агранулоцитоз або інфекцію (таких як лихоманка, слабкість, загальмованість або біль у горлі) в будь-який час під час лікування препаратом Кетилепт®. Таким пацієнтам необхідно своєчасно проводити визначення кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів

(АКН), особливо за відсутності сприяючих факторів.

Антихолінергічний (мускариновий) синдром

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

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 Кетилептом® пацієнтів, які отримують індуктор печінкового ферменту, можна розпочинати лише в тому випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування препарату Кетилепт® переважає ризики від відміни індуктора печінкового ферменту. Важливо, щоб будь-які зміни застосування індуктора відбувалися поступово. Якщо потрібно, слід замінити його на неіндуктор (наприклад натрію вальпроат).

Вплив на масу тіла

Під час лікування кветіапіном повідомляли про збільшення маси тіла, яку при застосуванні антипсихотичних препаратів слід контролювати та клінічно корегувати.

Гіперглікемія

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

Ліпіди

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

Метаболічний ризик

З огляду на виявлений ризик погіршення метаболічного профілю, в 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 лід регулярно контролювати протягом курсу лікування. Погіршення цих показників слід коригувати з огляду на клінічну доцільність.

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. Проте при передозуванні спостерігалось подовження інтервалу QT. Як і у випадку з іншими антипсихотиками, 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 гіпомагніємією (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Кардіоміопатія і міокардит

При проведенні клінічних досліджень, а також протягом постмаркетингового періоду повідомляли про кардіоміопатію та міокардит однак, причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням кветіапіну не було встановлено. Слід повторно оцінити доцільність застосування кветіапіну пацієнтам з підозрою на кардіоміопатію або міокардит.

Важкі шкірні побічні реакції

Дуже рідко повідомляли про важкі шкірні побічні реакції (SCARs), включаючи синдром Стівенса-Джонсона (SJS), токсичний епідермальний некроліз (TEN) та реакцію на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або летальними при лікуванні кветіапіном. SCARs зазвичай представлені як поєднання таких симптомів: обширний шкірний висип або ексfolіативний дерматит, гарячка, лімфаденопатія та можлива еозинофілія. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці важкі шкірні реакції, слід негайно відмінити кветіапін та розглянути альтернативне 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 з хворобою Паркінсона (ХП)/паркінсонізмом

Популярний ретроспективний аналіз застосування кветіапіну для лікування пацієнтів з ВДР показав підвищений ризик смерті 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.

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

У ході рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень у хворих на деменцію при застосуванні деяких атипсових антипсихотиків спостерігали 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. Кетилепт® слід застосовувати з обережністю пацієнтам з факторами ризику інсульту.

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

Дисфагія

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

Запори та непрохідність кишечника

Запор фактор ризику розвитку кишкової непрохідності. При застосуванні кветіапіну були зареєстровані випадки запору та непрохідності кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Ці повідомлення включають у себе повідомлення про летальні випадки у пацієнтів, які мають більш високий ризик розвитку кишкової непрохідності, включаючи тих пацієнтів, які отримують одночасно декілька лікарських засобів, що знижують перистальтику кишечника, та /або лікарських засобів, стосовно яких могли бути не зареєстровані повідомлення про те, що

вони спричиняють симптоми запору.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ)

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

Панкреатит

Повідомляли про випадки панкреатиту у клінічних випробуваннях та протягом пост-маркетингового застосування, але взаємозв'язок не був встановлений. У повідомленнях протягом пост-маркетингового застосування багато пацієнтів мали фактори, відомі як такі, що асоціюються з панкреатитом, як збільшення тригліцеридів (див. розділ «Особливості застосування», підрозділ «Ліпіди»), жовчні камені та споживання алкоголю.

Додаткова інформація

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

Лактоза

Таблетки Кетилепт® містять лактозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактози Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Кетилепт® 25 мг містить 4 мг лактози моногідрат в 1 таблетці.

Кетилепт® 100 мг містить 16 мг лактози моногідрат в 1 таблетці.

Кетилепт® 200 мг містить 32 мг лактози моногідрат в 1 таблетці.

Неправильне застосування та зловживання

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

I триместр

Безпека та ефективність застосування кветіапіну для лікування вагітних жінок не встановлені. На цей час немає доказів негативного впливу, отриманих у ході досліджень на тваринах. Можливий вплив на органи зору плода не вивчали. Згідно з інформацією щодо декількох вагітностей, протягом яких застосовували кветіапін, повідомляли про розвиток симптомів неонатальної абстиненції у новонароджених. Тому у період вагітності Кетилепт® можна призначати, лише якщо очікувана користь виправдовує потенційний ризик. У

новонароджених, матері яких приймали кветіапін у період вагітності, спостерігалися симптоми відміни препарату.

III триместр

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 наступні побічні реакції – збудження, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, тремор, сонливість, розлади дихання або розлади харчування. Таким чином, новонароджені повинні перебувати під ретельним наглядом.

Годування груддю

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.

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

З огляду на те, що препарат головним чином діє на центральну нервову систему, кветіапін може негативно впливати на види діяльності, що вимагають розумової пильності. Тому пацієнтам не рекомендується керувати автомобілем або іншими механізмами, поки не буде визначено індивідуальної чутливості до такого впливу.

Спосіб застосування та дози.

Для кожного показання існують різні схеми дозування. Слід переконатися, що пацієнту призначене дозування, що відповідає його стану. Дозу препарату і тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від показань та ступеня тяжкості захворювання. Для перорального застосування. Кетилепт® можна приймати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, не розламуючи, не розжовуючи та не подрібнюючи їх.

Дорослі

Лікування шизофренії

Препарат Кетилепт® слід приймати двічі на добу. У перші 4 дні терапії добова доза становить: 1-й день – 50 мг, 2-й день – 100 мг, 3-й день – 200 мг, 4-й день – 300 мг. Починаючи з 4-ої доби, дозу підвищувати до досягнення необхідного клінічного ефекту (у межах від 300 до 450 мг/добу). Залежно від клінічної ефективності та переносимості препарату добова доза препарату Кетилепт® може становити від 150 мг до 750 мг. Максимальна добова доза препарату Кетилепт® для лікування шизофренії – 750 мг.

Лікування маніакальних епізодів, пов'язаних з біполярними розладами

Препарат Кетилепт® слід приймати двічі на добу. Добова доза в перші 4 доби лікування

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

Лікування депресивних епізодів, пов'язаних з біполярними розладами

Препарат Кетилепт® слід застосовувати 1 раз на добу перед сном. Загальна добова доза для перших чотирьох днів лікування становить 50 мг (в 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 у 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 призначити лікар з досвідом лікування біполярного розладу. Клінічні дослідження показують, що для окремих пацієнтів у випадку виникнення проблем, пов'язаних з непереносимістю препарату, слід розглянути питання про зниження дози до мінімальної – 200 мг.

Лікування депресивних епізодів, пов'язаних із біполярним розладом, повинен призначати лікар з досвідом лікування біполярного розладу.

Профілактика рецидивів у пацієнтів з біполярними розладами

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

Пацієнти літнього віку

Як і інші антипсихотики та антидепресанти, Кетилепт® слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку, особливо на початку лікування та підбору дози. Може знадобитися більш повільне титрування дози препарату Кетилепт®, 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 понад 65 років з депресивними епізодами при біполярному розладі безпеку та ефективність не досліджували.

Порушення функції нирок

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

Порушення функції печінки

Кветіапін активно метаболізується у печінці. Тому препарат Кетилепт® слід застосовувати з обережністю пацієнтам з відомими порушеннями функції печінки, особливо протягом початкового періоду підбору дози. Лікування пацієнтів з порушеннями функції печінки слід

починати з дози 25 мг/добу. Дозу можна збільшувати щоденно на 25-50 мг/добу до досягнення ефективної дози, залежно від клінічної відповіді та переносимості кожного окремого пацієнта.

Діти.

Кетилепт® не рекомендується для застосування дітям через відсутність даних, що свідчили б на користь його застосування цієї вікової групи.

Передозування.

Симптоми

Дані про передозування кветіапіном у клінічних дослідженнях обмежені. Прояви та симптоми передозування були наслідком посилення відомих фармакологічних ефектів препарату, таких як сонливість та седація, тахікардія та артеріальна гіпотензія. Передозування може призвести до пролонгації інтервалу QT, судом, епілептичного статусу, рабдоміолізу, пригнічення дихання, затримки сечі, сплутаної свідомості, марення та/або збудження, коми та летального наслідку. Пацієнти з існуючим тяжким серцево-судинним захворюванням можуть мати збільшений ризик появи ефектів передозування (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування

Специфічного антидоту до кветіапіну немає. У випадках вираженої інтоксикації 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. Стосовно цієї ситуації в опублікованих повідомленнях описуються випадки усунення серйозних реакцій з боку ЦНС, включаючи кому і делірій, при внутрішньовенному введенні фізостигміну (1-2 мг) під безперервним ЕКГ-моніторингом. Не можна використовувати фізостигмін у разі наявності аритмії, блокади серця будь-якого ступеня або розширення комплексу QRS.

У випадках стійкої артеріальної гіпотензії при передозуванні кветіапіну слід застосовувати відповідні заходи, такі як внутрішньовенне введення рідини та/або симпатоміметики (слід уникати застосування адреналіну і допаміну, оскільки стимуляція бета-адренорецепторів може ускладнити гіпотонію в умовах блокування альфа-адренорецепторів, спричиненого кветіапіном).

Оскільки профілактику абсорбції при передозуванні не вивчали, слід враховувати необхідність промивання шлунка, яке за можливості слід провести протягом 1 години після застосування препарату (після інтубації, якщо пацієнт знепритомнів), але не пізніше ніж через 1 годину після прийому препарату, а також застосування активованого вугілля разом з проносним засобом.

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

Побічні реакції.

При прийомі кветіапіну найчастіше повідомляли про такі небажані реакції (10 %): 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 гемоглобіну та екстрапірамідні симптоми.

Як і при терапії іншими антипсихотичними препаратами, під час прийому кветіапіну відзначали втрата свідомості, злоякісний нейролептичний синдром, лейкопенія, нейтропенія і периферичні набряки.

Частота виникнення небажаних явищ при лікуванні кветіапіном наведена нижче (Табл. 1) за такою класифікацією: дуже часто (> 1/10), часто (> 1/100, < 1/10), нечасто (> 1/1000, < 1/100), рідкісні (> 1/10000, < 1/1000), поодинокі (< 1/10000) та невідомої частоти (неможливо оцінити, виходячи з існуючих даних).

	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідкісні	Дуже рідкісні	Невідомиї частоти
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>	Зниження рівня гемоглобіну ²²	Лейкопенія ^{1, 28} , зменшення кількості нейтрофілів, підвищення рівня еозинофілів ²⁷	Тромбоцитопенія ¹³ , анемія, нейтропенія ¹ , зниження кількості тромбоцитів ¹³	Агранулоцитоз ²⁶		
<i>З боку імунної системи</i>			Гіперчутливість (у тому числі алергічні реакції шкіри)		Анафілактична реакція ⁵	
<i>З боку ендокринної системи</i>		Гіперпролактинемія ¹⁵ , зниження загального Т ₄ ²⁴ , зниження вільного Т ₄ ²⁴ , зниження загального Т ₃ ²⁴ , підвищення ТТГ ²⁴	Зниження вільного Т ₃ ²⁴ , гіпотиреоз-дизм ²¹		Неадекватна секреція антидіуретичного гормону	
<i>З боку метаболізму та харчування</i>	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}	Посилення апетиту, підвищення рівня глюкози у крові до рівнів гіперглікемії ^{6, 30}	Гіпонатріємія ¹⁹ , цукровий діабет ^{1, 5, 6} , Загострення раніше існуючого діабету	Метаболічний синдром ²⁹		

З боку психіки		Незвичайні сни та нічні кошмари, суїцидальні думки та суїцидальна поведінка ²⁰		Сомнамбу-лізм та пов'язані з цим явища, такі як розмови уві сні та розлади харчової поведінки у сні		
З боку нервової системи	Запаморочен-ня ^{4,16} , сонливість ^{2,16} , головний біль, екстрапірамідні симптоми ^{1,21}	Дизартрія	Судоми ¹ , синдром неспокійних ніг, тардитивна дискінезія ^{1,5} , непритомність ^{4,16}			
З боку серця		Тахікардія ⁴ , пальпітація ²³	Пролонгація інтервалу QT ^{1,12,18} , брадикардія ³²			
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння		Задишка ²³	Риніт			
З боку органів зору		Нечіткість зору				
З боку судин		Ортостатична гіпотензія ^{4,16}		Венозна тромбоембо-лія ¹ , інсульт ³³		
З боку нирок та сечовивідних шляхів		Затримка сечовипускання				
З боку шлунково-кишкового тракту	Сухість у роті	Запор, диспепсія, блювання ²⁵	Дисфагія ⁷	Панкреатит ¹ , кишкова непрохід-ність/ілеус		
З боку гепатобілі-арної системи		Підвищення рівня аланінаміно-трансферази (АЛТ) у сироватці крові ³ , підвищення рівнів гамма-ГТ ³	Підвищення рівня аспартаттранс-амінази (АСТ) ³ у сироватці крові	Жовтяниця ⁵ , гепатит		

З боку шкіри та підшкірної тканини					Ангіоневро-тичний набряк ⁵ , синдром Стівенса-Джонсона ⁵	Токсичний епідермаль-ний некроліз, мультиформ-на еритема, шкірні реакції, що супроводжуються еозинофілією та системними проявами (DRESS).
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини					Рабдоміоліз	
Вагітність, післяполого-вий період та перина тальні стани						Синдром відміни препарату у новона-роджених ³¹ , неонатальна абстиненція
З боку репродуктивної системи та молочних залоз			Статева дисфункція	Приапізм, галакторея набряки молочних залоз, порушення менструаль-ного циклу		
Загальні порушення та реакції у місці введення препарату	Симптоми відміни (припинення застосуван-ня) ^{1,9}	Легка астенія, периферичний набряк, дратівливість, пірексія		Злоякісний нейрорептичний синдром ¹ , гіпотермія		
Зміни лабораторних показників				Підвищення рівня креатинін-фосфокінази у крові ¹⁴		

1. Див. розділ «Особливості застосування».
2. Сонливість може виникати, як правило, протягом перших 2-х тижнів лікування і зазвичай зникає при продовженні застосування кветіапіном.
3. Безсимптомне підвищення (зсув від норми до >3ХВМН у будь-який час) рівнів трансаміназ (АЛТ, АСТ) або гамма-ГТ (глутамілтрансферази) спостерігали у деяких пацієнтів при застосуванні кветіапіном. Такі підвищення були зазвичай оборотними при продовженні лікування кветіапіном.
4. Як і інші антипсихотичні лікарські засоби, що блокують альфа₁-адренергічні рецептори, кветіапін часто може спричиняти ортостатичну гіпотензію,

4. 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 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 спостерігалися найчастіше у ході короткочасних плацебо-контрольованих клінічних досліджень монотерапії, в яких оцінювали симптоми відміни: безсоння, нудота, головний біль, діарея, блювання, запаморочення та дратівливість. Частота цих реакцій суттєво знижувалася через тиждень припинення лікування.
10. Рівень тригліцеридів ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,258$ ммоль/л) (пацієнти віком ≥ 18 років) або ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,694$ ммоль/л) (пацієнти віком <18 років) як мінімум в одному випадку.
11. Рівень холестерину ≥ 240 мг/дл ($\geq 6,2064$ ммоль/л) (пацієнти віком ≥ 18 років) або ≥ 200 мг/дл ($\geq 5,172$ ммоль/л) (пацієнти віком <18 років) як мінімум в одному випадку. Підвищення рівня холестерину ЛПНЩ ≥ 30 мг/дл ($\geq 0,769$ ммоль/л) виникає дуже часто. Середнє значення серед пацієнтів з таким підвищенням було $41,7$ мг/дл ($1,07$ ммоль/л).
12. Див. текст нижче.
13. Кількість тромбоцитів $\leq 100 \times 10^9$ /л як мінімум в одному випадку.
14. Згідно з повідомленнями клінічних досліджень про побічні реакції, підвищення рівня креатинфосфокінази у крові не пов'язані зі зловияким нейролептичним синдромом.
15. Рівень пролактину (пацієнти віком >18 років): >20 мкг/л ($>869,56$ пкмоль/л) чоловіки; >30 мкг/л ($>1304,34$ пкмоль/л) жінки – у будь-який час.
16. Може призвести до падіння.
17. Холестерин ЛПВЩ: <40 мг/дл ($1,025$ ммоль/л) чоловіки; <50 мг/дл ($1,282$ ммоль/л) жінки у будь-який час.
18. Кількість пацієнтів, у яких змінювалася тривалість інтервалу QTС від <450 мсек до ≥ 450 мсек з підвищенням на ≥ 30 мсек. У плацебо-контрольованих дослідженнях кветіапіну середня зміна та кількість пацієнтів, які мали зсув до клінічно значущого рівня, подібні у групах кветіапіну та плацебо.
19. Зсув від >132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л принаймні при одному обстеженні.
20. Припадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки повідомляли під час терапії кветіапіном або одразу після припинення лікування

20. препаратом (див. розділи «Особливості застосування» та « Фармакологічні властивості»).

21. Див. розділ «Фармакологічні властивості».

22. Зниження рівня гемоглобіну до ≤ 13 г/дл (8,07 ммоль/л) у чоловіків, ≤ 12 г/дл

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

23. Ці події часто траплялися на тлі тахікардії, запаморочення, ортостатичної гіпотензії та/або головних серцевих/респіраторних захворювань.

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

25. Згідно зі збільшенням частоти випадків блювання у пацієнтів літнього віку

(≥ 65 років).

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

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

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

29. Згідно з повідомленнями побічних реакцій щодо метаболічного синдрому з усіх клінічних досліджень кветіапіну.

30. Під час клінічних досліджень у деяких пацієнтів спостерігали посилення більше одного разу метаболічних факторів, що негативно впливають на масу тіла, рівень глюкози у крові та ліпіди (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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 нейрорептичних лікарських засобів та вважаються специфічними до цього класу препаратів.

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

Діти.

Зазначені вище побічні реакції, які спостерігалися у дорослих, мають місце і у пацієнтів дитячого та підліткового віку (10-17 років).

Побічні реакції спостерігалися під час проведення клінічних досліджень кветіапіном у дітей та підлітків.

У Таблиці 2 нижче зібрано побічні реакції з вищою частотою виникнення у пацієнтів дитячого та підліткового віку (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 ($< 1/10000$).

Таблиця 2

Системи органів	Дуже часто	Часто
З боку ендокринної системи	Підвищення рівня пролактину ¹ ,	
З боку обміну речовин та харчування	Посилення апетиту	
З боку нервової системи	екстрапірамідні симптоми ^{3,4}	Непритомність (синкопе)
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Риніт
З боку шлунково-кишкового тракту	Блювання	
Загальні розлади та реакції у місці введення препарату		Дратівливість ³
З боку судин		підвищення артеріального тиску ²

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

² На підставі відхилень вище клінічно значущих значень (на основі критеріїв Національного інституту охорони здоров'я) або підвищення > 20 мм рт. ст. для систолічного або на > 10 мм рт. ст. для діастолічного кров'яного тиску в будь-який час у двох короткотривалих (3–6 тижнів) плацебо-контрольованих досліджень за 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 повідомлення.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 30 або 60 таблеток у флаконі; по 1 флакону у картонній упаковці;
по 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1165, м. Будапешт, вул. Бекенфелді, 118-120, Угорщина.