

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Сероквель XR
(Seroquel XR)

Склад:

діюча речовина:

таблетки по 50 мг: 1 таблетка містить 57,56 мг кветіапіну фумарату, що відповідає 50 мг кветіапіну;

таблетки по 200 мг: 1 таблетка містить 230,26 мг кветіапіну фумарату, що відповідає 200 мг кветіапіну;

таблетки по 300 мг: 1 таблетка містить 345,38 мг кветіапіну фумарату, що відповідає 300 мг кветіапіну;

таблетки по 400 мг: 1 таблетка містить 460,50 мг кветіапіну фумарату, що відповідає 400 мг кветіапіну;

допоміжні речовини:

лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію цитрат; магнію стеарат; гіпромелоза 2208; гіпромелоза 2910; поліетиленгліколь 400; титану діоксид (Е 171);

для таблеток по 50, 200 та 300 мг – заліза оксид жовтий (Е 172);

для таблеток по 50 мг – заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості:

50 мг:

капсулоподібна двоопукла таблетка персикового кольору, вкрита плівковою оболонкою, з гравіруванням 'XR 50' з одного боку та гладка з іншого;

200 мг:

капсулоподібна двоопукла таблетка жовтого кольору, вкрита плівковою оболонкою, з гравіруванням 'XR 200' з одного боку та гладка з іншого;

300 мг:

капсулоподібна двоопукла таблетка світло-жовтого кольору, вкрита плівковою оболонкою, з гравіруванням 'XR 300' з одного боку та гладка з іншого;

400 мг:

капсулоподібна двоопукла таблетка білого кольору, вкрита плівковою оболонкою, з гравіруванням 'XR 400' з одного боку та гладка з іншого.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Кветіапін є атипичним антипсихотичним лікарським засобом. Кветіапін та його активний плазматичний метаболіт норкветіапін взаємодіють з багатьма нейротрансмітерними рецепторами. Кветіапін та норкветіапін проявляють спорідненість із серотоніновими (5HT₂) та допаміновими D₁- та D₂-рецепторами головного мозку. Саме ця комбінація рецепторного антагонізму з більшою селективністю до 5HT₂, ніж до рецепторів D₂, вважається такою, що сприяє клінічним антипсихотичним ефектам та низькій схильності до екстрапірамідних побічних симптомів препарату Сероквель XR порівняно з типовими антипсихотичними препаратами.

Кветіапін не має спорідненості із переносником норадреналіну і має низьку спорідненість із серотоніновими 5HT_{1A}-рецепторами, тоді як норкветіапін має високу спорідненість із обома субстанціями. Інгібування норкветіапіном, а також часткова агоністична дія на 5HT_{1A}-

рецептори може сприяти терапевтичній ефективності Сероквелю XR як антидепресанта. Кветіапін і норкветіапін мають високу спорідненість з гістамінергічними рецепторами та альфа₁-адренорецепторами і помірну спорідненість з альфа₂-адренорецепторами. Кветіапін також має низьку спорідненість або не має спорідненості з мускариновими рецепторами, тоді як норкветіапін має помірну або високу спорідненість із декількома підтипами мускаринових рецепторів.

Фармакодинамічні ефекти

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

Фармакокінетика.

Абсорбція

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

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

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

Розподіл

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

Метаболізм

Кветіапін активно метаболізується у печінці, використання радіоактивно міченого кветіапіну виявило, що менше 5 % кветіапіну не метаболізується і виводиться у незміненому вигляді з сечею або калом.

Виведення

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

Особливі популяції

Стать

Фармакокінетика кветіапіну у жінок та чоловіків не відрізняється.

Особи літнього віку

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

Порушення ниркової функції

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

Порушення печінкової функції

Середній плазмовий кліренс кветіапіну знижується приблизно на 25 % у пацієнтів з відомим порушенням функції печінки (стабільний алкогольний цироз). Оскільки кветіапін значною мірою метаболізується у печінці, у пацієнтів з порушенням функції печінки очікується підвищення його рівня у плазмі крові. Для таких пацієнтів може бути потрібне коригування дози.

Клінічні характеристики.

Показання.

Сероквель XR показаний для лікування:

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

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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Зважаючи на першочерговий вплив кветіапіну на центральну нервову систему, кветіапін слід з обережністю застосовувати в поєднанні з іншими лікарськими препаратами центральної дії та алкоголем.

Необхідно проявляти обережність при лікуванні пацієнтів, що застосовують інші препарати з антихолінергічними (мускариновими) ефектами.

Цитохром P450 (CYP) 3A4 – це фермент, що переважно відповідає за цитохром P450-опосередкований метаболізм кветіапіну. При дослідженні взаємодії у здорових добровольців супутнє застосування кветіапіну (доза 25 мг) з кетоконазолом, інгібітором CYP 3A4, спричиняло підвищення AUC кветіапіну у 5 – 8 разів. З огляду на це, супутнє застосування кветіапіну з інгібіторами CYP3A4 протипоказане. Також не рекомендується вживати грейпфрутовий сік під час лікування кветіапіном.

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

Супутнє застосування кветіапіну та фенітоїну (ще одного індуктора печінкового ферменту) спричиняло значне підвищення кліренсу кветіапіну приблизно на 450 %. Розпочинати терапію кветіапіном пацієнтам, які застосовують індуктор печінкового ферменту, можна лише за умови, що, на думку лікаря, користь від застосування кветіапіну переважає ризики, пов'язані з відміною індуктора печінкового ферменту. Важливо проводити будь-яку заміну індуктора

поступово та у разі потреби замінити його 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 спричиняло суттєвих змін у фармакокінетиці кветіапіну. Одночасне застосування кветіапіну та тіоридазину спричиняло підвищення кліренсу кветіапіну приблизно на 70 %.

Фармакокінетика кветіапіну не змінювалася після одночасного призначення з циметидином.

Фармакокінетика літію не змінювалася при одночасному призначенні з кветіапіном.

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

Були відсутні клінічно значущі зміни фармакокінетики натрію вальпроату та кветіапіну при одночасному їх призначенні. Ретроспективне дослідження за участю дітей і підлітків, що одержували вальпроат, кветіапін або обидва препарати, виявило вищу частоту виникнення лейкопенії та нейтропенії в групі комбінованого лікування, ніж у групах монотерапії.

Офіційні дослідження взаємодії з найрозповсюдженішими серцево-судинними препаратами не проводилися. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні кветіапіну з лікарськими засобами, що порушують електролітний баланс або подовжують інтервал QT. У пацієнтів, які застосовували кветіапін, відзначалися випадки помилкових позитивних результатів ферментного імуноаналізу на наявність метадону та трициклічних антидепресантів. Рекомендується перевіряти сумнівні результати скринінгового імуноаналізу за допомогою відповідного хроматографічного методу.

Особливості застосування.

Оскільки Сероквель XR 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.

Довготривала ефективність та безпека супутньої терапії для пацієнтів з ТДР не оцінювались, проте вивчались довготривала ефективність і безпека монотерапії препаратом для дорослих пацієнтів.

Діти

Сероквель XR не рекомендується для застосування дітям 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, 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 Сероквелем XR на ріст та статеве дозрівання не вивчався протягом періоду понад 26 тижнів. Довготривалий вплив на когнітивний та поведінковий розвиток невідомий.

Під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень Сероквелю XR 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

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

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

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

Відомо, що пацієнти з суїцидальними подіями та проявами в анамнезі або ті, хто демонструє значний рівень суїцидального мислення до початку терапії, мають вищий ризик суїцидальних думок або спроб суїциду та повинні знаходитися під ретельним наглядом під час лікування. Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень антидепресантів у дорослих пацієнтів із психічними розладами показав підвищення ризику виникнення суїцидальної поведінки при застосуванні антидепресантів порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років.

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

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

Метаболічний ризик

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

Екстрапірамідні симптоми

У плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів застосування кветіапіну було пов'язане з підвищенням частоти екстрапірамідних симптомів порівняно з плацебо у пацієнтів, які отримували лікування при тяжких депресивних епізодах на фоні біполярного розладу та тяжкого депресивного розладу.

Застосування кветіапіну було пов'язане з розвитком акатизії, що характеризувалася суб'єктивно неприємним або таким, що спричиняє стрес, неспокоєм та потребою рухатися, що

часто супроводжувалася нездатністю нерухомо сидіти або стояти. Виникнення цих явищ найбільш імовірно протягом перших кількох тижнів лікування. Для пацієнтів, у яких розвиваються ці симптоми, збільшення дози може бути шкідливим.

Тардивна дискінезія

За умови виникнення ознак та симптомів тардивної дискінезії слід розглянути питання про зниження дози або відміну кветіапіну. Симптоми тардивної дискінезії можуть погіршуватися або навіть з'являтися після відміни лікування (див. розділ «Побічні дії»).

Сонливість та запаморочення

Лікування кветіапіном було пов'язане із сонливістю та подібними симптомами, такими як седація. У клінічних дослідженнях лікування пацієнтів з біполярною депресією та великим депресивним розладом такі симптоми зазвичай виникали протягом перших 3 днів лікування та переважно були від легкої до помірної інтенсивності. Пацієнтам, у яких виникає тяжка сонливість, можуть бути потрібні більш часті спостереження щонайменше протягом 2 тижнів після виникнення сонливості або до зникнення симптомів, а також може виникнути потреба розглянути питання про припинення лікування.

Ортостатична гіпотензія

Лікування кветіапіном було асоційоване з ортостатичною гіпотензією та супутнім запамороченням які, як і сонливість, зазвичай виникають у період титрування початкової дози. Це може спричинити зростання частоти випадкових травм (падіння), особливо у людей літнього віку. У зв'язку з цим пацієнтам слід радити бути обережними, доки вони не звикнуть до можливих ефектів лікарського засобу.

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

Синдром апное уві сні

Повідомлялося про наявність синдрому апное уві сні у пацієнтів, що застосовують кветіапін. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які паралельно одержують препарати, що пригнічують центральну нервову систему, та які мають випадки апное уві сні в анамнезі або знаходяться в групі ризику. Це, зокрема, пацієнти, що мають надмірну вагу/ожиріння, або пацієнти чоловічої статі.

Судоми

Контрольовані клінічні дослідження не виявили різниці в частоті виникнення судом у пацієнтів, що приймали кветіапін або 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. «Побічні реакції»).

Злоякісний нейролептичний синдром

Злоякісний нейролептичний синдром був асоційований з лікуванням антипсихотичними препаратами, включаючи кветіапін. Клінічні прояви включають гіпертермію, зміни психічного статусу, м'язову ригідність, вегетативну нестабільність та підвищення рівня креатинфосфокінази. У цьому випадку слід припинити застосування кветіапіну та провести відповідне медикаментозне лікування.

Тяжка нейтропенія та агранулоцитоз

Тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) спостерігалася в 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 смертельними. 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. Кветіапін слід

відмінити у пацієнтів з кількістю нейтрофілів $<1,0 \times 10^9/\text{л}$. Слід спостерігати за ознаками та симптомами інфекції та кількістю нейтрофілів у пацієнтів (до перевищення рівня $1,5 \times 10^9/\text{л}$). Слід розглянути можливість виникнення нейтропенії у пацієнтів з наявною інфекцією та лихоманкою, особливо за відсутності очевидного сприяючого фактора (-ів), та проводити її корекцію з огляду на клінічну доцільність.

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 Сероквель XR. Таким пацієнтам необхідно своєчасно проводити визначення кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів (АКН), особливо за відсутності сприяючих факторів.

Антихолінергічні (мускаринові) ефекти

Норкветіапін, активний метаболіт кветіапіну, має спорідненість з кількома підтипами мускаринових рецепторів від помірного до сильного ступеня. Це впливає на ПРЛЗ, відображаючи антихолінергічні ефекти за умови застосування кветіапіну в рекомендованих дозах, при одночасному застосуванні з іншими антихолінергічними препаратами та у разі передозування. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують препарати з антихолінергічним (мускариновим) ефектом. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам з наявним діагнозом або анамнезом затримки сечовипускання, клінічно значущою гіпертрофією простати, кишковою непрохідністю або пов'язаними з цим станами, підвищеним внутрішньоочним тиском або закритокутовою глаукомою.

Взаємодії

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

Одночасне застосування кветіапіну та сильного індуктора печінкового ферменту, такого як карбамазепін або фенітоїн, суттєво знижує концентрацію кветіапіну в плазмі крові, що може впливати на ефективність терапії кветіапіном. У пацієнтів, що отримують індуктор печінкового ферменту, лікування кветіапіном слід розпочинати лише за умови, що, на думку лікаря, користь від призначення кветіапіну переважає ризики відміни індуктора печінкового ферменту. Важливо проводити будь-яку заміну індуктора поступово і у разі потреби замінити його неіндуктором (наприклад натрію вальпроатом).

Маса 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.

Гіперглікемія

Гіперглікемія та/або розвиток або загострення цукрового діабету, в окремих випадках пов'язані з кетоацидозом або комою, траплялися рідко, включаючи декілька випадків з летальним наслідком. У деяких випадках повідомлялося про попереднє збільшення маси тіла, що може бути сприятливим фактором гіперглікемії та/або розвитку або загострення цукрового діабету. Бажано проводити відповідний клінічний моніторинг відповідно до рекомендацій щодо застосування антипсихотичних препаратів. Пацієнти, які лікуються будь-якими антипсихотичними лікарськими засобами, включаючи кветіапін, повинні знаходитися під спостереженням для виявлення ознак і симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість), а пацієнти, хворі на цукровий діабет, або з наявними факторами ризику виникнення цукрового діабету повинні регулярно обстежуватися стосовно погіршення контролю глюкози. Слід регулярно контролювати масу тіла.

Ліпіди

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

Подовження інтервалу QT

У ході клінічних досліджень та за умови використання згідно з інструкцією для медичного застосування прийом кветіапіну не був пов'язаний зі стійким абсолютним збільшенням

інтервалів QT. У постмаркетинговий період спостерігалось подовження інтервалу QT при застосуванні кветіапіну в терапевтичних дозах та при передозуванні. Як і інші антипсихотичні препарати, кветіапін слід з обережністю призначати пацієнтам з серцево-судинними захворюваннями або подовженням інтервалу QT в сімейному анамнезі. Також слід проявляти обережність при призначенні кветіапіну з препаратами, що подовжують інтервал QT, з нейролептиками, особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом подовження інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією або гіпомагніємією (див. розділ «Взаємодії з іншими лікарськими засобами та інші взаємодії»).

Кардіоміопатія та міокардит

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

Тяжкі небажані шкірні реакції

У зв'язку з лікуванням кветіапіном повідомлялося про дуже рідкісні випадки тяжких шкірних побічних реакцій з боку шкіри (SCAR), в тому числі синдром Стівенса-Джонсона (ССД), токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) та шкірні реакції, що супроводжуються еозинофілією та системними проявами (DRESS), які можуть нести загрозу життю або мати летальний наслідок.

SCAR зазвичай проявляються як поєднання таких симптомів: обширний шкірний висип або ексфоліативний дерматит, лихоманка, лімфаденопатія та можлива еозинофілія. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на такі важкі шкірні реакції, слід негайно скасувати прийом кветіапіну 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 реакції»).

Пацієнти літнього віку з психозом, пов'язаним з деменцією

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

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

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

Пацієнти літнього віку з хворобою Паркінсона (ХП)/паркінсонізмом

Популяційний 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.

Дисфагія

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

Запори та кишкова непрохідність

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

Венозна тромбоемболія

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

Вплив на печінку

Лікування Сероквелем XR слід припинити при розвитку жовтяниці.

Панкреатит

Спостерігалися випадки панкреатиту під час клінічних досліджень і постмаркетингового застосування. У повідомленнях, отриманих протягом постмаркетингового застосування, хоча й не всі випадки були ускладнені наявністю факторів ризику, багато пацієнтів мали фактори, відомі як такі, що пов'язані з панкреатитом, наприклад підвищення рівня тригліцеридів, жовчні камені та вживання алкоголем.

Серцево-судинні захворювання

Сероквель XR 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.

Додаткова інформація

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

Лактоза

Таблетки Сероквель XR містять лактозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, загальним дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Сероквель XR 50 мг містить 119 мг лактози (безводної) в 1 таблетці.

Сероквель XR 150 мг містить 71 мг лактози (безводної) в 1 таблетці.

Сероквель XR 200 мг містить 50 мг лактози (безводної) в 1 таблетці.

Сероквель XR 300 мг містить 47 мг лактози (безводної) в 1 таблетці.

Сероквель XR 400 мг містить 15 мг лактози (безводної) в 1 таблетці.

Натрій

Сероквель XR 300 мг таблетки пролонгованої дії та Сероквель XR 400 мг таблетки пролонгованої дії містять 27 мг натрію в одній таблетці, що еквівалентно 1,35% рекомендованої ВООЗ добової дози, що становить 2 г натрію для дорослого.

Сероквель XR 300 мг містить 27 мг натрію в 1 таблетці.

Сероквель XR 400 мг містить 27 мг натрію в 1 таблетці.

Нераціональне застосування та зловживання

Були зафіксовані випадки нераціонального застосування та зловживання препаратом. Слід з обережністю призначати кветіапін пацієнтам зі зловживанням алкоголем або наркотичними речовинами в анамнезі.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека та ефективність застосування кветіапіну для лікування вагітних жінок не встановлені. На сьогодні немає доказів негативного впливу, отриманих у ході досліджень на тваринах. Можливий вплив на органи зору плода не вивчався. Згідно з інформацією щодо декількох вагітностей, протягом яких застосовувався кветіапін, повідомлялося про розвиток симптомів неонатальної абстиненції у новонароджених. Тому у період вагітності Сероквель XR можна призначати, лише якщо очікувана користь виправдовує потенційний ризик. У новонароджених, матері яких приймали кветіапін у період вагітності, спостерігалися симптоми відміни препарату.

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

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

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

З огляду на те, що препарат переважно діє на центральну нервову систему, кветіапін може несприятливо впливати на види діяльності, що вимагають концентрації уваги. Отже, пацієнтам слід рекомендувати уникати керування автомобілем або іншими механізмами, поки не буде визначена індивідуальна чутливість до цього впливу.

Спосіб застосування та дози.

Для кожного показання існують різні схеми дозування. Слід переконатися, що пацієнту призначено дозування, що відповідає його стану.

Сероквель XR слід застосовувати 1 раз на добу, натще. Таблетки слід ковтати цілими, не розламуючи, не розжовуючи та не подрібнюючи їх.

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

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

Для лікування депресивних епізодів при біполярному розладі

Препарат Сероквель XR слід застосовувати 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 в групі застосування 600 мг порівняно з групою 300 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Доза 600 мг може бути ефективною для окремих пацієнтів. Дози вище 300 мг повинен призначати лікар з досвідом лікування біполярного розладу. Клінічні дослідження показують, що для окремих пацієнтів у разі виникнення проблем,

пов'язаних з непереносимістю препарату, слід розглянути питання про зниження дози до мінімальної – 200 мг.

Для профілактики рецидиву захворювання при біполярному розладі

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

Для супутнього лікування тяжких депресивних епізодів при ТДР

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

Переведення з препарату Сероквель, таблетки з негайним вивільненням діючої речовини

Для зручнішого підбору дозування для пацієнтів, яких лікують окремими дозами препарату Сероквель (таблетки з негайним вивільненням діючої речовини), можна перевести на застосування препарату Сероквель XR в еквівалентній загальній добовій дозі 1 раз на добу. Може виникнути необхідність в індивідуальній корекції дози.

Пацієнти літнього віку

Як і інші антипсихотики та антидепресанти, препарат Сероквель XR слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку, особливо в період підбору початкової дози. Може бути потрібне більш повільне титрування дози препарату Сероквель XR, а добова терапевтична доза може бути нижчою, ніж та, що застосовується молодшим пацієнтам. Середній плазмовий кліренс кветіапіну був на 30 – 50% нижчим у пацієнтів літнього віку порівняно з більш молодими пацієнтами. Лікування пацієнтів літнього віку слід розпочинати з 50 мг/добу. Дозу можна збільшувати на 50 мг/добу до ефективної дози залежно від клінічної відповіді та переносимості у конкретного пацієнта.

У пацієнтів літнього віку з тяжкими депресивними епізодами при ВДР лікування слід розпочати з дози 50 мг/добу в дні 1 – 3, підвищуючи до 100 мг/добу в день 4 і 150 мг/добу на день 8. Слід застосовувати найнижчу ефективну дозу, починаючи з 50 мг/добу. За умови необхідності підвищення дози до 300 мг/добу на основі оцінки стану конкретного пацієнта це можливо не раніше ніж на день 22.

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

Діти

Не рекомендується застосовувати препарат Сероквель XR дітям через відсутність даних на користь його застосування цієї вікової групи.

Пацієнти з порушенням функції нирок

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

Пацієнти з порушенням функції печінки

Кветіапін активно метаболізується печінкою. Отже, препарат Сероквель XR слід з обережністю застосовувати пацієнтам з відомими порушеннями функції печінки, особливо в період підбору початкової дози. Лікування пацієнтів з порушенням функції печінки слід розпочинати з 50 мг/добу. Дозу можна збільшувати на 50 мг/добу до ефективної дози залежно від клінічної відповіді та переносимості у конкретного пацієнта.

Передозування.

Симптоми

Загалом ознаки та симптоми, про які повідомлялося, були наслідком підсилення відомих фармакологічних ефектів діючої речовини, таких як сонливість та седація, тахікардія, артеріальна гіпотензія та антихолінергічні ефекти. Передозування могло призводити до подовження інтервалу QT, судом, епілептичного статусу, рабдоміолізу, пригнічення дихання, затримки сечовипускання, дезорієнтації, марення та/або збудження, коми та смерті. Пацієнти з раніше наявним тяжким серцево-судинним захворюванням можуть знаходитися в групі підвищеного ризику появи ефектів передозування (див. розділ «Особливості застосування»).

Корекція передозування

Під час клінічних досліджень повідомлялося про виживання при гострому передозуванні до 30 г кветіапіну. Більшість пацієнтів з передозуванням не повідомляли про побічні явища, або вони повністю одужували від таких явищ. Повідомлялося про летальний наслідок у ході клінічного дослідження після передозування 13,6 г кветіапіну. З досвіду постмаркетингового застосування повідомлення про передозування кветіапіну, що призводили до летального наслідку або коми, або подовження інтервалу QT, були дуже рідкісними після прийому 6 г кветіапіну у монотерапії. Крім того, такі події були зареєстровані в умовах передозування кветіапіну у монотерапії: QT-подовження, судомні напади, епілептичний статус, рабдоміоліз, пригнічення дихання, затримка сечі, сплутаність свідомості, марення та/або ажитація.

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

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

Специфічного антидоту до кветіапіну немає. У разі тяжких ознак передозування слід розглянути необхідність застосування різноспрямованих заходів та інтенсивної терапії, включаючи відновлення та підтримання прохідності дихальних шляхів, забезпечення адекватної оксигенації та вентиляції легень, моніторинг та підтримку діяльності серцево-судинної системи.

На основі опублікованих літературних даних, пацієнти з маренням і збудженням, а також чіткими проявами антихолінергічного синдрому можуть лікуватися фізостигміном у дозі 1-2 мг (під постійним ЕКГ-моніторингом). Це не є рекомендацією для стандартного лікування через можливий негативний вплив фізостигміну на серцеву провідність. Фізостигмін може застосовуватися за відсутності ЕКГ-порушень. Не слід застосовувати фізостигмін при порушеннях ритму, блокадах будь-якого ступеня або розширенні комплексу QRS.

У разі 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 поглибити гіпотонію в умовах блокування альфа-адренорецепторів, викликаного кветіапіном). Оскільки профілактика абсорбції при передозуванні не вивчалася, слід враховувати необхідність промивання шлунка, яке за можливості слід провести протягом 1 години після застосування препарату (після інтубації, якщо пацієнт знепритомнів), а також застосування активованого вугілля разом з проносним засобом.

У випадках передозування кветіапіну стійку артеріальну гіпотензію слід лікувати із застосуванням відповідних заходів, таких як внутрішньовенне введення рідини та/або симпатоміметиків. Слід уникати застосування адреналіну та допаміну, оскільки стимуляція бета-адренорецепторів може посилити гіпотензію в умовах блокування альфа-адренорецепторів кветіапіном.

Повідомлялося про формування сторонніх тіл шлунку при передозуванні кветіапіну пролонгованої дії, та рекомендована відповідна діагностична візуалізація для визначення тактики подальшого ведення пацієнта. Звичайне промивання шлунка може виявитися

неефективним у видаленні сторонніх тіл шлунку через липку консистенцію маси, що нагадує гумку.

У деяких випадках успішно проводилося ендоскопічне видалення фармакобезоару.

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

Побічні реакції

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції на лікарський засіб (ПРЛЗ) при застосуванні кветіапіну ($\geq 10\%$), як сонливість, запаморочення, головний біль, сухість у роті, симптоми відміни (припинення застосування), підвищення рівнів тригліцеридів у сироватці крові, підвищення рівня загального холестерину (переважно холестерину ЛПНЩ), зниження рівня холестерину ЛПВЩ, набір маси тіла, зниження рівня гемоглобіну та екстрапірамідні симптоми.

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

ПРЛЗ, пов'язані з лікуванням кветіапіном, наведені нижче у таблиці 1.

Таблиця 1. ПРЛЗ, пов'язані з терапією кветіапіном.

Частота виникнення небажаних явищ при лікуванні кветіапіном визначена 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 частота невідома (неможливо оцінити, за наявними даними).

Системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко	Часто-та невідома
<i>Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи</i>	Зниження рівня гемоглобіну ²²	Лейкопенія ^{1,28} , зменшення кількості нейтрофілів, підвищення кількості еозинофілів ²⁷	Нейтропенія ¹ Тромбоцитопенія, анемія, зменшення кількості тромбоцитів ¹³	Агранулоцитоз ²⁶		
<i>Порушення з боку імунної системи</i>			Гіперчутливість (у тому числі алергічні реакції шкіри)		Анафілактична реакція ⁵	
<i>Порушення з боку ендокринної системи</i>		Гіперпролактинемія ¹⁵ , зниження загального Т ₄ ²⁴ , зниження вільного Т ₄ ²⁴ , зниження	Зниження вільного Т ₃ ²⁴ , гіпотиреоїдизм ²¹		Неадекватна секреція антидіуретичного гормону	

		загального Т ₃ ²⁴ , підвище- ння ТТГ ²⁴				
<i>Порушення метаболізму та харчування</i>	Підвище- ння рівнів тригліце- ридів у сироватці крові^{10,30} Підвище- ння рівня загально-го холесте- рину (особливо холесте- рину ЛПНЩ)^{11,30} Зниження холесте- рину ЛПВЩ^{17,30} Підвище- ння маси тіла^{8,30}	Збільше- ний апетит, підвище- ння рівня глюкози в крові до рівнів гіпергліке- мії ^{6,30}	Гіпонатрі- ємія¹⁹ Цукровий діабет^{1,5} Загостре- ння вже існуючого цукрового діабету	Метаболіч- ний синдром ²⁹		
<i>Психічні розлади</i>		Незвичайн і сні та нічні кошмари, суїцидаль- ні думки та суїцидаль- на поведінка ²⁰		Сомнамбу- лізм та пов'язані з цим явища, такі як розмови уві сні та розлади харчової поведінки у сні		
<i>Порушення з боку нервової системи</i>	Запаморо- чення ^{4,16} , сонли- вість ^{2,16} , головний біль, екстра- пірамідні симпто- ми ^{1,21}	Дизартрія	Судоми ¹ , синдром неспокій- них ніг, тардивна дискіне- зія ^{1,5} , непритом- ність ^{4,16}			
<i>Порушення з боку серця</i>		Тахікар- дія ⁴ , серцеби-	Подовже- ння інтервалу			

		ття ²³	QT ^{1,12,18} , брадикар- дія ³²			
Порушення з боку органів зору		Нечіткість зору				
Порушення з боку судин		Ортоста- тична гіпотен- зія ^{4,16}		Венозна тромбоембо- лія ¹		Ін- сульт ³³
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння		Задишка ²³	Риніт			
Порушення з боку шлунково- кишкового тракту	Сухість у роті	Запор, диспепсія, блювання ² ⁵	Дисфагія ⁷	Панкреатит ¹ , кишкова непрохід- ність/ заворот кишок		
Порушення з боку печінки та жовчовивід- них шляхів		Підвище- ння рівня аланін- амінотран- сферази (АЛТ) у сироватці крові ³ , підвище- ння рівнів гамма-ГТ ³	Підвище- ння рівня аспартат- трансамі- нази (АСТ) ³ у сироватці крові	Жовтяниця ⁵ , гепатит		
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини					Ангіонев- ротичний набряк ⁵ , синдром Стівенса- Джонсона ⁵	Токси- чний епідер- маль- ний некро- ліз, мульті- фо- рмна ерите- ма, шкірні реакції, що супро- воджу- ються еози-

						нофіліє ю та систе- мними проя- вами (DRESS)
<i>Порушення з боку опорно- рухового апарату та сполучної тканини</i>					Рабдоміо- ліз	
<i>Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів</i>			Затримка сечови- пускання			
<i>Вагітність, післяполого- вий період та перинатальні стани</i>						Син- дром відміни у ново- народ- жених ³¹
<i>Порушення з боку репродуктив- ної системи та молочних залоз</i>			Сексуальн а дисфункці я	Пріапізм, галакторея, набряки молочних залоз, порушення менструаль- ного циклу		
<i>Загальні порушення т а реакції в місці введення препарату</i>	Симпто-ми відміни (припиненн я застосу- вання) ^{1,9}	Легка астенія, перифери- чний набряк, дратівли- вість, лихоманка		Злоякісний нейролепти- чний синдром ¹ , гіпотермія		
<i>Лабораторні показники</i>				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 кветіапіну.

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

- (4) Як і інші антипсихотичні лікарські засоби, що блокують альфа₁-адренорецептори, кветіапін часто може спричиняти ортостатичну гіпотензію, що супроводжується запамороченням, тахікардією та, у деяких пацієнтів непритомністю, особливо в період підбору початкової дози (див. розділ «Особливості застосування»).
- (5) Підрахунок частоти цих ПРЛЗ проводився з урахуванням лише постмаркетингових даних застосування кветіапіну в лікарській формі зі швидким вивільненням.
- (6) Рівень глюкози у крові натще ≥ 126 мг/дл ($\geq 7,0$ ммоль/л) або рівень глюкози у крові після їди ≥ 200 мг/дл ($\geq 11,1$ ммоль/л) щонайменше в одному випадку.
- (7) Зростання частоти виникнення дисфагії при застосуванні кветіапіну порівняно з плацебо спостерігалось тільки в ході клінічних досліджень біполярної депресії.
- (8) Базується на $>7\%$ збільшенні маси тіла порівняно з початковою. Виникає переважно протягом перших тижнів терапії у дорослих.
- (9) У ході короткочасних плацебо-контрольованих клінічних досліджень монотерапії, в яких оцінювали симптоми припинення лікування, найчастіше спостерігалися такі симптоми відміни: безсоння, нудота, головний біль, діарея, блювання, запаморочення та дратівливість. Частота цих реакцій суттєво знижувалася через 1 тиждень після припинення лікування.
- (10) Рівень тригліцеридів ≥ 200 мг/дл ($\geq 2,258$ ммоль/л) (пацієнти віком ≥ 18 років) або ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,694$ ммоль/л) (пацієнти віком <18 років) щонайменше в одному випадку.
- (11) Рівень холестерину ≥ 240 мг/дл ($\geq 6,2064$ ммоль/л) (пацієнти віком ≥ 18 років) або ≥ 200 мг/дл ($\geq 5,172$ ммоль/л) (пацієнти віком <18 років) щонайменше в одному випадку. Зростання рівня холестерину ЛПНЩ ≥ 30 мг/дл ($\geq 0,769$ ммоль/л) спостерігалось дуже часто. Середнє значення у пацієнтів з таким підвищенням складало 41,7 мг/дл ($\geq 1,07$ ммоль/л).
- (12) Див. текст нижче.
- (13) Кількість тромбоцитів $\leq 100 \times 10^9$ /л щонайменше в одному випадку.
- (14) Згідно з повідомленнями клінічних досліджень про небажані явища, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові не асоційоване зі злоякісним нейролептичним синдромом.
- (15) Рівні пролактину (пацієнти віком >18 років): >20 мкг/л ($>869,56$ пкмоль/л) для чоловіків; >30 мкг/л ($>1304,34$ пкмоль/л) для жінок у будь-який час.
- (16) Може призвести до падіння.
- (17) Рівень холестерину ЛПВЩ: <40 мг/дл ($1,025$ ммоль/л) для чоловіків; <50 мг/дл ($1,282$ ммоль/л) для жінок у будь-який час.
- (18) Кількість пацієнтів, у яких змінювалася тривалість інтервалу QT_c від <450 мс до ≥ 450 мс з підвищенням на ≥ 30 мс. У плацебо-контрольованих дослідженнях кветіапіну середня зміна та кількість пацієнтів, які мали зсув до клінічно значущого рівня, подібні в групах кветіапіну та плацебо.
- (19) Зсув від >132 ммоль/л до ≤ 132 ммоль/л щонайменше в одному випадку.
- (20) Повідомлялося про випадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки під час терапії кветіапіном або в ранній період після відміни лікування.
- (21) Див. розділ «Фармакодинаміка».
- (22) Зниження рівня гемоглобіну до ≤ 13 г/дл ($8,07$ ммоль/л) для чоловіків, ≤ 12 г/дл ($7,45$ ммоль/л) для жінок щонайменше в одному випадку траплялося в 11% пацієнтів, що лікувалися кветіапіном, в усіх дослідженнях, включаючи відкриті додаткові дослідження. Для цих пацієнтів середнє максимальне зниження гемоглобіну в будь-який час становило - 1,50 г/дл.
- (23) Ці повідомлення часто траплялися на фоні тахікардії, запаморочення, ортостатичної гіпотензії та/або супутніх серцевих/респіраторних захворювань.
- (24) На основі відхилень від нормального початкового рівня до потенційно клінічно значущого значення у будь-який час після початку всіх досліджень. Відхилення загального T₄, вільного T₄, загального T₃ та вільного T₃ становило $<0,8$ x НМН (пкмоль/л), а відхилення ТТГ становить >5 мМО/л у будь-який час.
- (25) Відповідно до підвищення частоти блювання у пацієнтів літнього віку (віком ≥ 65 років).

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

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

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

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

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

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

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

(33) На основі одного ретроспективного нерандомізованого епідеміологічного дослідження.

Повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT, шлуночкових аритмій, раптового нез'ясованого летального наслідку, зупинки серця та аритмії типу «torsades de pointes» на фоні застосування нейролептиків, що вважаються специфічними для цього класу препаратів.

Повідомлялося 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.

Пацієнти дитячого віку

Ті ж ПРЛЗ, що були описані вище у дорослих, слід розглядати і у 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.

Таблиця 2. 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 ($< 1/10000$).

Системи органів	Дуже часто	Часто
Порушення з боку ендокринної системи	Підвищення рівня пролактину ¹	
Порушення метаболізму та харчування	Збільшений апетит	
Порушення з боку нервової системи	Екстрапірамідні симптоми ^{3,4}	Втрата свідомості
Порушення з боку судин	Підвищення артеріального тиску ²	
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння		Риніт
Порушення з боку шлунково-кишкового	Блювання	

<i>тракту</i>		
<i>Загальні порушення та реакції в місці введення препарату</i>		Дратівливість ³

¹ Рівні 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.

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

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

⁴ Див. розділ «Фармакодинаміка».

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АстраЗенека ЮК Лімітед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, SK10 2NA, Велика Британія.