

## **Склад**

*діюча речовина:* кветіапіну фумарат;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, пролонгованої дії містить кветіапіну фумарат еквівалентно кветіапіну 50 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг або 400 мг;

*допоміжні речовини:* гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, натрію цитрат безводний, магнію стеарат, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь 400, полісорбат 80;

для таблеток по 50 мг та 300 мг – заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид чорний (E 172);

для таблеток по 200 мг – заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172).

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*50 мг:* таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, коричневого кольору, з тисненням «Q50» з одного боку;

*150 мг:* таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, з тисненням «Q150» з одного боку;

*200 мг:* таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору, з тисненням «Q200» з одного боку;

*300 мг:* таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, світло-жовтого кольору, з тисненням «Q300» з одного боку;

*400 мг:* таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, з тисненням «Q400» з одного боку.

## **Фармакотерапевтична група**

Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H04.

## **Фармакологічні властивості**

## *Фармакодинаміка.*

### *Механізм дії.*

Кветіапін – атипичний антипсихотичний засіб. Кветіапін та активний метаболіт норкветіапін взаємодіють з різними типами нейромедіаторних рецепторів. Кветіапін і норкветіапін мають високу селективність до рецепторів серотоніну (5-НТ<sub>2</sub>) і рецепторів допаміну D<sub>1</sub> і D<sub>2</sub> у головному мозку. Саме ця комбінація рецепторного антагонізму з більшою селективністю до 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторів щодо рецепторів D<sub>2</sub> вважається такою, що спричиняє клінічні антипсихотичні ефекти та низьку схильність до екстрапірамідних побічних симптомів кветіапіну порівняно з типовими антипсихотичними препаратами. Кветіапін і норкветіапін також мають високу спорідненість із гістамінергічними та α<sub>1</sub>-адренергічними рецепторами, але меншу спорідненість з α<sub>2</sub>-адренорецепторами та серотоніновими 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторами. Кветіапін не має спорідненості з холінергічними мускариновими рецепторами або бензодіазепіновими рецепторами, тоді як норкветіапін має помірну або високу спорідненість до декількох підтипів мускаринових рецепторів, що може пояснювати антихолінергічні (мускаринові) ефекти.

Інгібування норкветіапіном (NET), а також часткова агоністична дія на 5НТ<sub>1A</sub>-рецептори може сприяти терапевтичній ефективності препарату Кветиксол XR як антидепресанта.

### *Фармакодинамічні ефекти.*

Відомо, що кветіапін активний у тестах на антипсихотичну активність, таку як умовно-рефлекторне уникнення. Кветіапін блокує агоністичний вплив на допамін, що підтверджується результатами оцінки поведінкових реакцій або електрофізіологічних досліджень, а також збільшує концентрацію метаболітів допаміну, нейрохімічну експресію блокування рецепторів D<sub>2</sub>.

Відомо, що у процесі доклінічних досліджень, під час яких перевірялась тенденція до розвитку екстрапірамідних симптомів, кветіапін мав атипичний профіль активності і відрізнявся від стандартних антипсихотичних препаратів. Кветіапін після тривалого застосування не призводив до надмірної чутливості допамінових D<sub>2</sub>-рецепторів. Кветіапін у дозах, ефективних для блокади допамінових D<sub>2</sub>-рецепторів, спричиняв лише слабку каталепсію.

Для кветіапіну після його тривалого введення була продемонстрована селективність для лімбічної системи, яка проявлялася здатністю блокувати деполяризацію в А10 мезолімбічних нейронах, але не в А9 нігростріарних нейронах, у яких міститься допамін.

## Клінічна безпека

Відомо, що при лікуванні кветіапіном можливе дозозалежне зниження рівня гормонів щитовидної залози.

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

## *Катаракта*

Дані клінічного дослідження з оцінки катарактогенного потенціалу кветіапіну (200-800 мг/добу) порівняно із рисперидоном (2-8 мг/добу) у пацієнтів із шизофренією або шизоафективним розладом, показали, що відсоток пацієнтів із 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.

## *Фармакокінетика.*

### Всмоктування

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

Фармакокінетика кветіапіну та норкветіапіну є лінійною та пропорційна до доз до 800 мг включно при застосуванні 1 раз на добу. При порівнянні однакових загальних добових доз Кветиксолу XR, що приймали 1 раз на добу, із Кветиксомом негайного вивільнення (кветіапіну фумарат негайного вивільнення), який приймали 2 рази 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 Кветиксолу XR з Кветиксомом негайного вивільнення AUC метаболіту норкветіапіну була нижчою на 18 %.

У процесі 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 Кветиксолу XR приблизно на 50 % та 20 % відповідно. Не можна виключити, що ефект від їжі з високим вмістом жирів на лікарську форму може бути вищим. Легка їжа не має значного впливу на  $C_{max}$  та AUC кветіапіну. Кветиксол XR рекомендовано приймати 1 раз на добу

натще.

## Розподіл

З білками плазми крові зв'язується приблизно 83 % кветіапіну.

## Метаболізм

Кветіапін активно метаболізується у печінці. Використання радіоактивно міченого кветіапіну виявило, що менше 5 % кветіапіну не метаболізується і виводиться у незміненому вигляді зі сечею або фекаліями.

## Виведення

Період напіввиведення ( $t_{1/2}$ ) кветіапіну та норкветіапіну становить приблизно 7 та 12 годин відповідно. Приблизно 73 % радіоактивної мітки виводиться зі сечею та 21 % - із фекаліями. Зі 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.

### Пацієнти літнього віку

Середній кліренс кветіапіну у пацієнтів літнього віку на 30-50 % менший, ніж у пацієнтів віком 18-65 років.

### Пацієнти з порушеннями функції нирок

У пацієнтів зі значними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) середній кліренс кветіапіну у плазмі крові знижується приблизно на 25 %, але індивідуальні величини кліренсу залишаються у межах діапазону, характерних для здорових осіб.

### Пацієнти з порушеннями 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 в пацієнтів із порушеннями функції печінки може збільшуватися концентрація кветіапіну у плазмі крові, тому для пацієнтів цієї групи може бути потрібна корекція дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

## **Показання**

### Кветиксол XR показаний для лікування:

- шизофренії, включаючи профілактику виникнення рецидиву у пацієнтів зі стабільним перебігом шизофренії, які отримували підтримуючу терапію Кветиксолом XR;
- біполярного розладу, зокрема:
- для лікування помірних і тяжких маніакальних епізодів при біполярному розладі;
- для лікування великих депресивних епізодів при біполярному розладі;
- для профілактики рецидиву захворювання у пацієнтів з біполярним розладом, у пацієнтів з маніакальними або депресивними епізодами, при яких лікування кветіапіном є ефективним;
- як додаткова терапія при великих депресивних епізодах у пацієнтів з великим депресивним розладом (ВДР), у яких зафіксовано субоптимальну відповідь на монотерапію антидепресантами; до початку терапії лікарю необхідно ретельно вивчити профіль безпеки Кветиксолу XR (див. розділ «Особливості застосування»).

## **Протипоказання**

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

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

Зважаючи на те, що кветіапін діє насамперед на центральну нервову систему (ЦНС), його слід з обережністю застосовувати у комбінації з іншими препаратами, що мають подібну дію, та з алкоголем.

Кветіапін слід з обережністю застосовувати разом із серотонінергічними лікарськими засобами, такими як інгібітори MAO, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину (СІЗЗСіН) або трициклічні антидепресанти, оскільки підвищується ризик розвитку серотонінового синдрому, потенційно небезпечного для життя стану (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарат слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують інші препарати, що виявляють антихолінергічні (мускаринові) ефекти (див. розділ

«Особливості застосування»).

CYP 3A4 є ключовим ферментом, що бере участь у метаболізмі кветіапіну, який опосередкований цитохромом P450. 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.

У процесі дослідження багаторазового застосування дози з метою оцінки фармакокінетики кветіапіну, який призначали до та під час лікування карбамазепіном (відомим індуктором печінкового ферменту), супутнє застосування карбамазепіну суттєво підвищувало кліренс кветіапіну. Це підвищення кліренсу знижувало системну експозицію кветіапіну (яка вимірювалася за AUC) до рівня, що становив у середньому 13 % експозиції під час застосування самого кветіапіну, хоча у деяких пацієнтів спостерігався більший ефект. Внаслідок цієї взаємодії можливе зниження концентрації у плазмі крові, а отже, для кожного пацієнта залежно від клінічної відповіді слід розглядати необхідність збільшення дози препарату Кветиксол XR. Супутнє застосування кветіапіну з фенітоїном (ще одним індуктором мікросомального ферменту) призводить до підвищення кліренсу кветіапіну до 450 %. Для пацієнтів, які приймають індуктор печінкового ферменту, починати терапію кветіапіном можна тільки у випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування кветіапіну переважає ризики, пов'язані з відміною індуктора печінкового ферменту. Важливо, що будь-які зміни у прийомі індуктора мають бути поступовими. Доза кветіапіну може бути знижена при відміні фенітоїну, карбамазепіну або інших індукторів печінкових ферментів або при заміні препаратом, який не має індукуючого впливу на мікросомальні ферменти печінки (наприклад, вальпроат натрію) (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика кветіапіну незначно змінювалася після його одночасного застосування з антидепресантами іміпраміном (відомим інгібітором CYP 2D6) або флуоксетином (відомим інгібітором 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 %.

Фармакокінетика кветіапіну не змінювалася після одночасного застосування з циметидином.

Фармакокінетика літію не змінювалася при його одночасному застосуванні з кветіапінном. Існують дані, що у рандомізованому дослідженні тривалістю 6 тижнів при порівнянні комбінації літію з кветіапінном та плацебо з кветіапінном у дорослих пацієнтів, які страждають на гостру манію, спостерігали підвищення частоти випадків виникнення екстрапірамідних явищ (особливо тремору), сонливості та збільшення маси тіла 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 зі серцево-судинними препаратами не проводили.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні кветіапіну з лікарськими засобами, що порушують електролітний баланс або подовжують інтервал QT.

У пацієнтів, які застосовували кветіапін, відзначалися випадки помилкових позитивних результатів ферментного імуноаналізу на наявність метадону та трициклічних антидепресантів. Рекомендується перевіряти сумнівні результати скринінгового імуноаналізу за допомогою відповідного хроматографічного методу.

## **Особливості щодо застосування**

Оскільки препарат Кветиксол XR показаний для лікування декількох показань, 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 ВДР не оцінювались, проте вивчались довготривала ефективність і безпека монотерапії препаратом для дорослих пацієнтів.

### *Діти*

Кветіапін не рекомендується для застосування дітям та підліткам віком до 18 років через відсутність даних щодо його застосування цієї вікової 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,

підвищення рівня пролактину у сироватці крові, блювання, риніт, синкопе), або можуть мати відмінні ускладнення у дітей та підлітків (екстрапірамідні симптоми та дратівливість), а також визначалося підвищення артеріального тиску, що раніше не спостерігалось у процесі досліджень з участю дорослих пацієнтів. Крім цього, у дітей та підлітків спостерігалися зміни показників функції щитовидної залози.

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

Відомо, що під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень кветіапіну з участю пацієнтів дитячого віку лікування кветіапіном супроводжувалося підвищеною, порівняно з плацебо, частотою екстрапірамідних симптомів (ЕПС) у пацієнтів, яких лікували з приводу шизофренії, біполярної манії та депресії (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Суїцид/суїцидальні думки або клінічне погіршення*

Депресія 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 зі загальним клінічним досвідом, ризик суїциду може зростати на ранніх стадіях одужання.

Крім того, необхідно враховувати потенційний ризик виникнення подій, пов'язаних із суїцидом, після раптового припинення лікування кветіапіном через відомі фактори ризику при захворюванні, щодо якого проводиться лікування.

Інші психічні захворювання, з приводу яких призначають кветіапін, можуть також асоціюватися з підвищеним ризиком пов'язаних із суїцидом явищ. Крім того, ці захворювання можуть мати місце одночасно з депресивними епізодами. Отже, при лікуванні інших психічних розладів слід вживати таких самих запобіжних заходів, яких дотримуються при лікуванні депресивних епізодів.

Пацієнти з пов'язаними зі суїцидом явищами в анамнезі або ті, хто демонструє значний ступінь суїцидальних думок до початку лікування, мають вищий ризик суїцидальних думок або суїцидальних спроб і потребують ретельного моніторингу під час лікування. Відомо, що мета-аналіз плацебо-контрольованих клінічних досліджень із застосуванням антидепресивних лікарських засобів з участю дорослих пацієнтів із психічними розладами показав підвищений ризик



суїцидальної поведінки на тлі лікування антидепресантами порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років.

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

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 кветіапін, порівняно з тими, яких лікували плацебо (3,0 % порівняно з 0 % відповідно).

У клінічних дослідженнях з участю пацієнтів із ВДР частота явищ, пов'язаних із суїцидом, у молодих пацієнтів (віком до 25 років) становила 2,1 % (3/144) у групі, якій застосовували кветіапін, та 1,3 % (1/75) у групі плацебо. Популяційний ретроспективний аналіз застосування кветіапіну при лікуванні пацієнтів із ВДР 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 зміни, що спостерігалися під час клінічних досліджень, стосовно показників маси тіла, глюкози крові (див. гіперглікемія) і ліпідів існує імовірність ризику погіршення метаболічного профілю в окремих пацієнтів, при якому слід призначити відповідне лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Ортостатична гіпотензія*

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

Кветиксол слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі встановленими серцево-судинними та церебро-васкулярними захворюваннями або іншими станами, що можуть призвести до гіпотензії.

Кветіапін може спричинити ортостатичну гіпотензію, особливо під час початкового періоду поступового збільшення дози. Якщо це трапиться, то потрібно зменшити дозу або швидкість поступового збільшення дози. Режим повільного титрування може бути розглянутий для пацієнтів зі серцево-судинними захворюваннями.

### *Судоми*

Не було різниці між частотою виникнення судом у пацієнтів, які приймали кветіапін, та у тих, хто приймав плацебо. Немає даних про частоту виникнення судом у пацієнтів зі судомними порушеннями в анамнезі. Як і при лікуванні іншими антипсихотичними препаратами, рекомендується бути обережними при призначенні препарату пацієнтам із судомами в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

### *ЕПС*

Відомо, що у процесі плацебо-контрольованих досліджень кветіапін асоціювався із підвищенням частоти виникнення ЕПС порівняно з плацебо у дорослих пацієнтів, які отримували лікування при великих депресивних епізодах, пов'язаних із біполярним розладом (див. розділ «Побічні реакції»).

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

### *Пізня дискінезія*

При появі ознак та симптомів пізньої дискінезії слід розглянути питання про необхідність зниження дози або припинення застосування препарату.

Симптоми пізньої дискінезії можуть погіршуватися і виникати навіть після припинення терапії (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Сонливість та запаморочення*

Лікування кветіапіном пов'язане зі сонливістю і подібними симптомами, такими як седація (див. розділ «Побічні реакції»). У процесі клінічних досліджень повідомляли про те, що під час лікування пацієнтів із біполярною депресією такі симптоми зазвичай виникали протягом перших 3 днів лікування і були переважно від легких до помірних за інтенсивністю. Стосовно пацієнтів із біполярною

депресією, у яких виникає сонливість, може бути необхідним спостереження протягом 2 тижнів після появи сонливості або до того часу, поки зникнуть симптоми, або може виникнути необхідність розглянути питання про припинення лікування.

### *Синдром нічного апное*

Зафіксовано виникнення синдрому нічного апное у пацієнтів, які приймали кветіапін, тому слід з обережністю застосовувати кветіапін пацієнтам, які мають синдром нічного апное в анамнезі або знаходяться у групі ризику його розвитку (наприклад, пацієнти з надмірною масою тіла/ожирінням, пацієнти чоловічої статі, пацієнти, які отримують супутню терапію препаратами, що пригнічують ЦНС).

### *Злоякісний нейролептичний синдром*

Злоякісний нейролептичний синдром може бути пов'язаний із лікуванням антипсихотичними препаратами, включаючи кветіапін (див. розділ «Побічні реакції»). Клінічні прояви включають гіпертермію, зміну психічного стану, ригідність м'язів, вегетативну нестабільність та підвищення рівня креатинфосфокінази. У такому разі слід припинити застосування препарату та розпочати відповідне лікування.

### *Серотоніновий синдром*

Одночасне застосування лікарського засобу Кветиксол XR та інших серотонінергічних лікарських засобів, таких як інгібітори моноаміноксидази (MAO), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину (СИЗСіН) або трициклічні антидепресанти, може призвести до серотонінового синдрому – потенційно небезпечного для життя стану (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо супутнє лікування іншими серотонінергічними лікарськими засобами є клінічно виправданим, рекомендується ретельне спостереження за пацієнтом, особливо на початку лікування та при підвищенні дози. Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану, нестабільність вегетативної нервової системи, нервово-м'язові порушення та/або шлунково-кишкові симптоми.

При підозрі на серотоніновий синдром слід розглянути питання про зниження дози або припинення терапії залежно від тяжкості симптомів.

### *Тяжка нейтропенія та агранулоцитоз*

Відомо, що у процесі досліджень із застосуванням кветіапіну виникала тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ). Більшість випадків тяжкої нейтропенії виникали впродовж кількох місяців після початку терапії кветіапіном. Очевидної дозозалежності немає. У постмаркетинговому періоді повідомляли про випадки тяжкої нейтропенії з летальним наслідком. Можливі фактори ризику виникнення нейтропенії включають зниження числа лейкоцитів, що спостерігалось раніше, та наявність в анамнезі нейтропенії, спричиненої лікарськими засобами. Мали місце випадки агранулоцитозу у пацієнтів без попередньо існуючих факторів ризику. Застосування кветіапіну пацієнтам із кількістю нейтрофілів  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  слід припинити. Необхідно спостерігати за пацієнтами щодо виявлення у них симптомів інфекції та стежити за кількістю нейтрофілів (поки вона не буде перевищувати  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

Слід розглядати можливість розвитку нейтропенії у пацієнтів з інфекцією, особливо у разі відсутності очевидних впливаючих чинників, а також у пацієнтів із пропасницею нез'ясованого ґенезу, та проводити відповідні клінічні заходи.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно повідомити про появу симптомів, які характерні для агранулоцитозу або інфекції (наприклад, підвищення температури, слабкість, млявість або біль у горлі), у будь-який період лікування кветіапіном, а також слід своєчасно здійснювати моніторинг кількості лейкоцитів та абсолютного числа нейтрофілів, особливо при відсутності провокуючих факторів.

#### *Антихолінергічні (мускаринові) ефекти*

Норкветіапін, активний метаболіт кветіапіну, має помірну або високу спорідненість до декількох підтипів мускаринових рецепторів. Це спричиняє виникнення побічних реакцій, що відображає антихолінергічні ефекти при застосуванні кветіапіну у рекомендованих дозах, при одночасному застосуванні кветіапіну та інших препаратів, що мають антихолінергічні ефекти, та в умовах передозування. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують лікарські засоби, що виявляють антихолінергічні (мускаринові) ефекти. Кветіапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі затримкою сечі, значною гіпертрофією передміхурової залози, кишковою непрохідністю, підвищеним внутрішньоочним тиском або закритокутовою глаукомою, що наявні у пацієнта на момент лікування або в анамнезі (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Передозування» та «Побічні реакції»).

#### *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»).

### *Взаємодії*

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

Одночасне застосування кветіапіну з потужними індукторами печінкового ферменту, такими як карбамазепін або фенітоїн, суттєво знижує концентрацію кветіапіну у плазмі крові, що може зменшити його ефективність. Лікування кветіапіном пацієнтів, які отримують індуктор печінкового ферменту, можна розпочинати лише в тому випадку, якщо лікар вважає, що користь від застосування препарату 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 коригувати належним чином відповідно до рекомендацій щодо застосування антипсихотиків (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Гіперглікемія*

У рідкісних випадках повідомляли про появу гіперглікемії та/або розвиток чи загострення цукрового діабету, який іноді супроводжувався кетоацидозом або комою, включаючи декілька випадків із летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких випадках ці явища виникали у пацієнтів зі збільшеною масою тіла, що могло бути впливовим чинником. Рекомендується здійснювати адекватний клінічний контроль згідно з відповідними рекомендаціями щодо застосування антипсихотичних засобів. За пацієнтами, яким проводиться лікування будь-яким антипсихотичним засобом, включаючи кветіапін, потрібно проводити спостереження для виявлення можливих ознак і симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість), а за пацієнтами з цукровим діабетом або факторами ризику розвитку цукрового діабету потрібно проводити регулярне спостереження для виявлення можливого погіршення контролю глюкози. Потрібно регулярно контролювати масу тіла.

## *Ліпіди*

Описані випадки збільшення рівня тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та загального холестерину, а також зменшення рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) (див. розділ «Побічні реакції»). При зміні рівня ліпідів потрібно проводити лікування згідно з клінічними показаннями.

## *Збільшення інтервалу QT*

При проведенні клінічних досліджень та застосуванні кветіапіну відповідно до інструкції не відзначалося стійкого збільшення абсолютної величини інтервалу QT. У післяреєстраційному періоді подовження інтервалу QT було зафіксовано при прийомі терапевтичних доз препарату (див. розділ «Побічні реакції») та при передозуванні (див. розділ «Передозування»). Як і у випадку з іншими антипсихотиками, слід дотримуватися обережності при призначенні кветіапіну пацієнтам зі серцево-судинними захворюваннями або пацієнтам із подовженим інтервалом QT у сімейному анамнезі. У разі призначення кветіапіну одночасно з препаратами, які збільшують інтервал QT, або іншими нейролептиками, необхідно дотримуватись обережності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом подовження інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю (ЗСН), гіпертрофією серця, гіпокаліємією або гіпомагніємією (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

## *Кардіоміопатія та міокардит*

Були повідомлення про виникнення кардіоміопатії та міокардиту при прийомі кветіапіну у клінічних дослідженнях та у післяреєстраційному періоді (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів із підозрою на кардіоміопатію або міокардит слід розглянути питання про припинення лікування кветіапіном.

## *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 (SJS), токсичний епідермальний некроліз (TEN), гострий генералізований екзентематозний пустульоз, мультиформна еритема та шкірні реакції на лікарський засіб, 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, який може супроводжуватись свербінням чи утворенням пустул,

ексфоліативний дерматит, лихоманка, лімфаденопатія та еозинофілія чи нейтрофілія. Більшість з цих реакцій виникали протягом 4 тижнів після початку терапії кветіапіном, а деякі випадки DRESS-синдрому відзначалися протягом 6 тижнів після початку терапії кветіапіном. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на такі тяжкі шкірні реакції, слід негайно скасувати прийом кветіапіну та розглянути альтернативне лікування.

#### *Пацієнти літнього віку з психозом, пов'язаним із деменцією*

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

У пацієнтів із деменцією при застосуванні деяких атипсових антипсихотиків спостерігалось підвищення майже у 3 рази ризику виникнення небажаних цереброваскулярних 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 із наявністю факторів ризику розвитку інсульту.

За даними мета-аналізу 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 (середній вік 83 роки, діапазон 56-99 років) летальність у пацієнтів, які лікувалися кветіапіном, становила 5,5 % порівняно із 3,2 % у плацебо-групі. Летальність у пацієнтів під час досліджень була з різних причин, що є очікуваними для цієї популяції пацієнтів.

#### *Пацієнти літнього віку з хворобою Паркінсона/паркінсонізмом*

Ретроспективне дослідження популяційного рівня, що вивчало застосування кветіапіну для лікування пацієнтів із ВДР, показало підвищений ризик летального наслідку у пацієнтів віком від 65 років під час застосування кветіапіну. Цей зв'язок не був відзначений при вилученні із дослідження пацієнтів із хворобою Паркінсона. Необхідно дотримуватися обережності при призначенні кветіапіну пацієнтам літнього віку з хворобою Паркінсона.

#### *Дисфагія*

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

#### *Запори та непрохідність кишечника*

Запор є фактором ризику розвитку кишкової непрохідності. При застосуванні кветіапіну були зареєстровані випадки запору та непрохідності кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). Ці повідомлення включають 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 можуть не повідомити про симптоми запору. Пацієнтів із кишковою непрохідністю/ілеусом слід контролювати шляхом ретельного моніторингу та надання невідкладної медичної допомоги.

#### *Ефекти з боку печінки*

У разі появи жовтяниці застосування кветіапіну потрібно припинити.

#### *Венозна тромбоемболія (ВТЕ)*

На тлі застосування антипсихотичних засобів відзначалися випадки ВТЕ. Оскільки у пацієнтів, які застосовують антипсихотичні засоби, часто наявні набуті фактори ризику розвитку ВТЕ, всі можливі фактори ризику появи ВТЕ слід визначити до та під час лікування кветіапіном та вжити запобіжних заходів.

#### *Панкреатит*

У клінічних дослідженнях та протягом післяреєстраційного періоду повідомляли про випадки панкреатиту. У постмаркетингових повідомленнях зазначалося, що багато пацієнтів мали фактори, які, як відомо, пов'язані з панкреатитом, такі як підвищення рівня тригліцеридів, жовчні камені і вживання алкоголю.

#### *Додаткова інформація*

Дані щодо застосування кветіапіну у комбінації з дивальпроексом або літієм при маніакальних епізодах помірного або тяжкого ступеня є обмеженими, проте комбінована терапія переносилася добре (див. розділ «Побічні реакції»). Ці дані показали адитивний ефект на 3-му тижні лікування.

#### *Нераціональне застосування та зловживання*

Повідомляли про випадки нераціонального 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*

Існує лише невеликий обсяг опублікованих даних щодо впливу кветіапіну на вагітність (тобто приблизно 300-1000 результатів вагітності), включаючи індивідуальні звіти та деякі обсерваційні дослідження, який не свідчить про підвищений ризик виникнення вад розвитку в результаті лікування кветіапіном. Однак, базуючись на всіх наявних даних, неможливо зробити однозначний висновок. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність, тому кветіапін слід призначати лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода.

## *III триместр*

Застосування антипсихотичних препаратів (включаючи кветіапін) протягом III триместру вагітності може призвести до виникнення у новонароджених побічних реакцій, включаючи екстрапірамідні розлади та/або синдром відміни, що можуть варіювати за тяжкістю та тривалістю після пологів. Були повідомлення про ажитацію, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, тремор, сонливість, респіраторний дистрес-синдром або розлади харчування. Отже, новонароджені повинні перебувати під ретельним наглядом.

## Період годування груддю

Базуючись на дуже обмежених даних із опублікованих звітів щодо екскреції кветіапіну у грудне молоко людини, відомо, що кветіапін проникає у грудне молоко, хоча ступінь такого проникнення невідомий. У зв'язку із відсутністю достовірних даних необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або відміни терапії препаратом Кветиксол XR з урахуванням користі лікування для матері та користі від грудного вигодовування для дитини.

## Фертильність

Вплив кветіапіну на фертильність людини не оцінювався. Ефекти, пов'язані із підвищенням рівня пролактину, спостерігались у щурів, хоча вони не мають прямого відношення до людини.

## **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами**

З огляду на те, що препарат головним чином діє на ЦНС, кветіапін може негативно впливати на види діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги. 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. Кветиксол XR слід застосовувати 1 раз на добу, натщесерце. Таблетки ковтати цілими, не розламуючи, не розжовуючи та не подрібнюючи їх.

### Дорослі пацієнти

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

Препарат Кветиксол XR слід застосовувати принаймні за 1 годину до вживання їжі. Добова доза на початку терапії становить 300 мг у 1-у добу і 600 мг на 2-у добу. 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 великих депресивних епізодів при біполярному розладі*

Препарат Кветиксол XR слід застосовувати перед сном. Загальна добова доза для перших чотирьох діб лікування становить 50 мг (у 1-у добу), 100 мг (на 2-у добу), 200 мг (на 3-у добу) і 300 мг (на 4-у добу). Рекомендована добова доза – 300 мг. У клінічних дослідженнях не спостерігалось додаткової переваги у групі застосування 600 мг порівняно із групою застосування 300 мг. Доза 600 мг може бути ефективною для окремих пацієнтів. Дози вище 300 мг повинен призначати лікар із досвідом лікування біполярного розладу. Клінічні дослідження показують, що для окремих пацієнтів у випадку виникнення проблем, пов'язаних із непереносимістю препарату, слід розглянути питання про зниження дози до мінімальної – 200 мг.

*Для профілактики рецидиву захворювання при біполярному розладі*

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

найнижчі ефективні дози.

### *Для додаткової терапії великих депресивних епізодів при ВДР*

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

### *Переведення з препарату Кветиксол, таблетки з негайним вивільненням діючої речовини*

Для зручнішого дозування пацієнтів, яких лікують окремими дозами препарату Кветиксол (таблетки з негайним вивільненням діючої речовини), можна перевести на Кветиксол XR в еквівалентній загальній добовій дозі, яку приймати 1 раз на добу. Для забезпечення підтримання клінічної відповіді може бути необхідним період титрування дози.

### *Пацієнти літнього віку*

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

Пацієнтам літнього віку з депресивними епізодами при ВДР прийом слід розпочинати з дози 50 мг/добу в 1-3 добу, збільшуючи дозу до 100 мг/добу на 4-у добу і 150 мг/добу на 8-у добу. Потрібно застосовувати найнижчу ефективну дозу, починаючи з 50 мг/добу. Якщо, виходячи з оцінки конкретного пацієнта, необхідне збільшення дози до 300 мг/добу, цього не слід робити раніше, ніж

через 22 доби лікування.

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

### *Порушення функції нирок*

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

### *Порушення функції печінки*

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

### *Діти.*

Кветиксол XR не рекомендується для застосування дітям через відсутність даних, що свідчили б на користь його застосування цієї віковій групі.

## **Передозування**

### *Симптоми*

У цілому симптоми та прояви передозування, про які повідомляли, були наслідком посилення відомих фармакологічних ефектів препарату, таких як сонливість та седація, тахікардія, артеріальна гіпотензія та антихолінергічні ефекти.

Передозування може призвести до пролонгації інтервалу QT, судом, епілептичного статусу, рабдоміолізу, пригнічення дихання, затримки 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 разі тяжкої інтоксикації слід розглянути необхідність застосування різнонаправлених заходів та

рекомендуються процедури інтенсивної терапії, включаючи відновлення та підтримання прохідності дихальних шляхів, забезпечення адекватної оксигенації та вентиляції легенів, моніторинг та підтримку діяльності серцево-судинної системи.

Базуючись на даних опублікованої літератури, пацієнтів із делірієм, ажитацією та антихолінергічним синдромом можна лікувати введенням фізостигміну (1-2 мг) під безперервним ЕКГ-моніторингом. Але це лікування не рекомендоване як стандартне через потенційні негативні ефекти фізостигміну на серцеву провідність. Фізостигмін можна використовувати лише тоді, коли відсутні аберації на ЕКГ. Не можна застосовувати фізостигмін у разі порушень ритму, блокади серця будь-якого ступеня або розширення комплексу QRS.

У випадку тяжкого передозування можливе промивання шлунка (після інтубації, якщо пацієнт знепритомнів), але не пізніше ніж через 1 годину після прийому препарату, можна застосувати активоване вугілля.

У разі передозування кветіапіном стійку артеріальну гіпотензію необхідно лікувати шляхом використання відповідних заходів, таких як внутрішньовенне введення рідини та/або симпатоміметиків.

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

Ретельний медичний контроль та моніторинг проводити до повного одужання пацієнта.

У випадку передозування кветіапіном з пролонгованим вивільненням спостерігається седативний ефект та проведення імпульсу на максимальному рівні з тривалим відновленням нормального стану на відміну від наслідків передозування лікарськими засобами, що містять кветіапін негайного вивільнення.

У випадку передозування кветіапіном з пролонгованим вивільненням повідомляли про можливе формування шлункового фармакобезоару, у таких пацієнтів слід провести відповідну діагностичну візуалізацію вмісту шлунка. Звичайне промивання шлунка може виявитися неефективним у видаленні сторонніх тіл шлунка через липку консистенцію маси, що нагадує гумку.

У деяких випадках було проведене успішне ендоскопічне видалення фармакобезоару.

## **Побічні ефекти**

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

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

Частоту побічних реакцій визначено таким чином: 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 ( $< 1/10000$ ); частота невідома (частоту неможливо визначити на основі існуючих даних).

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

*З боку імунної системи:* нечасто - гіперчутливість (у тому числі алергічні реакції шкіри); дуже рідко - анафілактична реакція<sup>5</sup>.

*З боку ендокринної системи:* часто - гіперпролактинемія<sup>15</sup>, зниження загального  $T_4$ <sup>24</sup>, зниження вільного  $T_4$ <sup>24</sup>, зниження загального  $T_3$ <sup>24</sup>, підвищення ТТГ<sup>24</sup>; нечасто - зменшення вільного  $T_3$ <sup>24</sup>, гіпотиреоїдизм<sup>21</sup>; дуже рідко - порушення секреції антидіуретичного гормону.

*З боку обміну речовин та метаболізму:* дуже часто - підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові<sup>10,30</sup>, підвищення загального холестерину (особливо холестерину ЛПНЩ)<sup>11,30</sup>, зниження рівня ЛПВЩ<sup>17,30</sup>, збільшення маси тіла<sup>8,30</sup>; часто - підвищення апетиту, збільшення рівня глюкози до величин, характерних для гіперглікемії<sup>6,30</sup>; нечасто - гіпонатріємія<sup>19</sup>, цукровий діабет<sup>1,5</sup>, загострення діабету; рідко - метаболічний синдром<sup>29</sup>.

*З боку психіки:* часто - аномальні сни та нічні жахи, суїцидальні думки та поведінка<sup>20</sup>; рідко - сомнамбулізм і пов'язані з ним реакції, такі як розмови уві сні і пов'язані зі сном харчові розлади.

*З боку нервової системи:* дуже часто - запаморочення<sup>4,16</sup>, сонливість<sup>2,16</sup>, головний біль, екстрапірамідні симптоми<sup>1,21</sup>; часто - дизартрія; нечасто - судоми<sup>1</sup>, синдром неспокійних ніг, пізня дискінезія<sup>1,5</sup>, втрата свідомості<sup>4,16</sup>.

*З боку серця:* часто – тахікардія<sup>4</sup>, посилене серцебиття<sup>23</sup>; нечасто – подовження інтервалу QT<sup>1,12,18</sup>, брадикардія<sup>32</sup>; частота невідома – кардіоміопатія та міокардит.

*З боку судин:* часто – ортостатична гіпотензія<sup>4,16</sup>; рідко – венозна тромбоемболія<sup>1</sup>; частота невідома – інсульт<sup>33</sup>.

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

*З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:* часто – задишка<sup>23</sup>; нечасто – риніт.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* дуже часто – сухість у роті; часто – запор, диспепсія, блювання<sup>25</sup>; нечасто – дисфагія<sup>7</sup>; рідко – панкреатит<sup>1</sup>, кишкова непрохідність/ілеус.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* часто – збільшення рівня трансаміназ (аланінамінотрансфераза<sup>3</sup> (АЛТ), гамма-глутамілтрансфераза<sup>3</sup> (гамма-ГТ) у сироватці крові; нечасто – збільшення рівня аспартатамінотрансферази<sup>3</sup> (АСТ) у сироватці крові; рідко – жовтяниця<sup>5</sup>, гепатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* дуже рідко – ангіоневротичний набряк<sup>5</sup>, синдром Стівенса-Джонсона<sup>5</sup>; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, гострий генералізований екзентематозний пустульоз, шкірні реакції, що супроводжуються еозинофілією та системними проявами (DRESS); шкірний васкуліт.

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

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

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

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

*Загальні порушення та реакції в місці введення:* дуже часто – симптоми відміни (припинення застосування)<sup>1,9</sup>; часто – легка астения, периферичні набряки, дратівливість, лихоманка; рідко – злюкисний нейрорептичний синдром<sup>1</sup>, гіпотермія.

*Лабораторні показники:* рідко – підвищення рівня креатинінфосфокінази у крові 14.

*Примітки:*

<sup>1</sup> див. розділ «Особливості застосування»;

<sup>2</sup> сонливість може відзначатися у перші два тижні лікування і зазвичай зникає при тривалому застосуванні кветіапіну;

<sup>3</sup> асимптоматичне підвищення (зсув від норми до  $>3$  ХВМН у будь-який час) рівнів трансаміназ (АЛТ, АСТ) або гамма-ГТ спостерігали у деяких пацієнтів при застосуванні кветіапіну (такі підвищення були зазвичай оборотними при продовженні лікування кветіапіном);

<sup>4</sup> як і інші антипсихотичні лікарські засоби, що блокують  $\alpha_1$ -адренергічні рецептори, кветіапін часто може спричиняти ортостатичну гіпотензію, що супроводжується запамороченням, тахікардією та у деяких пацієнтів – непритомністю, особливо протягом періоду підбору початкової дози (див. розділ «Особливості застосування»);

<sup>5</sup> підрахунок частоти цих побічних реакцій проводили лише за даними постмаркетингового застосування кветіапіну;

<sup>6</sup> рівень глюкози у крові натще  $\geq 126$  мг/дл ( $\geq 7,0$  ммоль/л) або рівень глюкози у крові після вживання їжі  $\geq 200$  мг/дл ( $\geq 11,1$  ммоль/л) як мінімум в одному випадку;

<sup>7</sup> зростання частоти виникнення дисфагії при застосуванні кветіапіну порівняно з плацебо спостерігалось тільки у процесі клінічних досліджень біполярної депресії;

<sup>8</sup> засноване на  $>7$  % збільшенні маси тіла порівняно з початковим, виникає переважно протягом перших тижнів терапії у дорослих;

<sup>9</sup> симптоми відміни, які спостерігалися найчастіше у процесі 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;

<sup>10</sup> рівень тригліцеридів  $\geq 200$  мг/дл ( $\geq 2,258$  ммоль/л) (пацієнти віком  $\geq 18$  років) або  $\geq 150$  мг/дл ( $\geq 1,694$  ммоль/л) (пацієнти віком  $< 18$  років), як мінімум в одному випадку;



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

підвищення рівня холестерину ЛПНЩ  $\geq 30$  мг/дл ( $\geq 0,769$  ммоль/л) виникали дуже часто; середнє значення серед пацієнтів із таким підвищенням було 41,7 мг/дл (1,07 ммоль/л);

<sup>12</sup> див. текст нижче;

<sup>13</sup> тромбоцити  $\leq 100 \times 10^9$ /л як мінімум в одному випадку;

<sup>14</sup> згідно з повідомленнями про побічні реакції у клінічних дослідженнях, підвищення рівня креатинфосфокінази у крові не пов'язані зі злоякісним нейрорептичним синдромом;

<sup>15</sup> 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;

<sup>16</sup> може призвести до падіння;

<sup>17</sup> холестерин ЛПВЩ:  $< 40$  мг/дл (1,025 ммоль/л) чоловіки;  $< 50$  мг/дл (1,282 ммоль/л) жінки - у будь-який час;

<sup>18</sup> кількість пацієнтів, у яких змінювалася тривалість інтервалу QTc від  $< 450$  мсек до  $\geq 450$  мсек із підвищенням на  $\geq 30$  мсек, у плацебо-контрольованих дослідженнях кветіапіну середня зміна та кількість пацієнтів, які мали зсув до клінічно значущого рівня, подібні у групах кветіапіну та плацебо;

<sup>19</sup> зсув від  $> 132$  ммоль/л до  $\leq 132$  ммоль/л принаймні при одному обстеженні;

<sup>20</sup> про випадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки повідомляли під час терапії кветіапіном або одразу після припинення лікування препаратом (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»);

<sup>21</sup> див. розділ «Фармакологічні властивості»;

<sup>22</sup> зниження рівня гемоглобіну до  $\leq 13$  г/дл (8,07 ммоль/л) у чоловіків,  $\leq 12$  г/дл (7,45 ммоль/л) у жінок, принаймні при одному обстеженні спостерігалось у 11 % пацієнтів, яких лікували кветіапіном, у всіх дослідженнях, включаючи відкриті; для цих пацієнтів середнє максимальне зменшення рівня гемоглобіну у будь-який час становило 1,50 г/дл;

<sup>23</sup> ці події часто траплялися на тлі тахікардії, запаморочення, ортостатичної гіпотензії та/або наявних серцевих/респіраторних захворювань;

- <sup>24</sup> 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;
- <sup>25</sup> згідно зі збільшенням частоти випадків блювання у пацієнтів літнього віку ( $\geq 65$  років);
- <sup>26</sup> на основі відхилень рівня нейтрофілів від  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л від базового до  $<0,5 \times 10^9$ /л у будь-який час протягом лікування та на основі пацієнтів з тяжкою нейтропенією ( $<0,5 \times 10^9$ /л) та інфекцією протягом всіх клінічних досліджень кветіапіну (див. розділ «Особливості застосування»);
- <sup>27</sup> засноване на відхиленні від нормального початкового до потенційно клінічно важливого значення у будь-який час після початкового в усіх дослідженнях; відхилення еозинофілів становило  $>1 \times 10^9$  клітин/л у будь-який час;
- <sup>28</sup> засноване на відхиленні від нормального початкового до потенційно клінічно важливого значення у будь-який час після початкового в усіх дослідженнях; відхилення лейкоцитів становило  $\leq 3 \times 10^9$  клітин/л у будь-який час;
- <sup>29</sup> згідно з повідомленнями про побічні реакції щодо метаболічного синдрому з усіх клінічних досліджень кветіапіну;
- <sup>30</sup> під час клінічних досліджень у деяких пацієнтів спостерігали погіршення більш ніж одного з метаболічних факторів: маси тіла, рівня глюкози у крові та рівня ліпідів (див. розділ «Особливості застосування»);
- <sup>31</sup> див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»;
- <sup>32</sup> може виникнути під час або незадовго до початку терапії та асоціюватися з гіпотензією та/або непритомністю; частота виникнення ґрунтується на повідомленнях про побічні реакції щодо брадикардії та пов'язаних із цим явищ, які спостерігалися у всіх клінічних дослідженнях кветіапіну;
- <sup>33</sup> на основі даних одного ретроспективного нерандомізованого епідеміологічного дослідження.

При застосуванні нейролептиків повідомлялося про випадки подовження інтервалу QT на ЕКГ, шлуночкової аритмії, аритмії типу (*torsade de pointes*), раптового нез'ясованого летального наслідку, зупинки серця, такі ефекти є класоспецифічними.

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.

*Діти.* Зазначені вище побічні реакції, які спостерігалися у дорослих, мають місце і у дітей. Нижче узагальнені побічні реакції з вищою частотою виникнення у цій віковій групі пацієнтів або які не спостерігали у дорослих пацієнтів.

Частоту побічних реакцій визначено таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) та дуже рідко ( $< 1/10000$ ).

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

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

*З боку нервової системи:* дуже часто – екстрапірамідні симптоми<sup>3,4</sup>; часто – втрата свідомості.

*З боку судин:* дуже часто – підвищення артеріального тиску<sup>2</sup>.

*З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:* часто – риніт.

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

*Загальні порушення та реакції в місці введення:* часто – дратівливість<sup>3</sup>.

*Примітки:*

<sup>1</sup> рівні пролактину (пацієнти  $< 18$  років):  $> 20$  мкг/л ( $> 869,56$  пкмоль/л) у чоловіків;  $> 26$  мкг/л ( $> 1130,428$  пкмоль/л) у жінок у будь-який час; менше 1 % пацієнтів мали підвищення рівня пролактину  $> 100$  мкг/л;

<sup>2</sup> на основі відхилень вище клінічно значущих меж (адаптовані Національним Інститутом Охорони Здоров'я критерії) або підвищення  $> 20$  мм рт. ст. для систолічного або  $> 10$  мм рт. ст. для діастолічного артеріального тиску у будь-який час, згідно даних короткострокових (3-6 тижнів) плацебо-контрольованих досліджень з участю дітей та підлітків;

<sup>3</sup> частота відповідає такій, що спостерігалася у дорослих, але дратівливість може бути пов'язана з різними клінічними проявами у дітей та підлітків порівняно з дорослими;

<sup>4</sup> див. розділ «Фармакологічні властивості».

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичним працівникам слід повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Лікарський засіб не потребує спеціальних температурних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній пачці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Меркле ГмбХ/Merckle GmbH.

### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Граф-Арко-Штрассе 3, Донауталь, Ульм, Баден-Вюртемберг, 89079,  
Німеччина/Graf-Arco-Strasse 3, Donautal, Ulm, Baden-Wuerttemberg, 89079,  
Germany.