

## 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 таблетки містить 460,50 мг кветіапіну фумарату, що відповідає 400 мг кветіапіну;

*допоміжні речовини:*

лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна, натрію цитрат, гіпромелоза 2208, магнію стеарат, гіпромелоза 2910, поліетиленгліколь 400, титану діоксид (E171),

для таблеток по 50, 200 та 300 мг – заліза оксид жовтий (E172),

для таблеток по 50 мг – заліза оксид червоний (E172).

**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' на одному боці та гладка на іншому;

200 мг:

капсулоподібна двоопукла таблетка жовтого кольору, вкрита плівковою оболонкою, з гравіруванням 'XR 200' на одному боці та гладка на іншому;

300 мг:

капсулоподібна двоопукла таблетка світло-жовтого кольору, вкрита плівковою оболонкою, з гравіруванням 'XR 300' на одному боці та гладка на іншому;

400 мг:

капсулоподібна двоопукла таблетка білого кольору, вкрита плівковою оболонкою, з гравіруванням 'XR 400' на одному боці та гладка на іншому.

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

Фармакологічні властивості.

## Фармакодинаміка.

### Механізм дії

Кветіапін є атипичним антипсихотичним лікарським засобом. Кветіапін та його активний плазмовий метаболіт норкветіапін взаємодіють з багатьма нейротрансмітерними рецепторами. Кветіапін та норкветіапін проявляють спорідненість до серотонінових (5HT<sub>2</sub>) та допамінових D<sub>1</sub>- та D<sub>2</sub>-рецепторів головного мозку. Саме ця комбінація рецепторного антагонізму з більшою селективністю до 5HT<sub>2</sub> відносно до рецепторів D<sub>2</sub> вважається такою, що сприяє клінічним антипсихотичним ефектам та низькій схильності до екстрапірамідних побічних симптомів препарату Сероквелю порівняно з типовими антипсихотичними препаратами.

Кветіапін не має спорідненості із переносником норадреналіну (НЕТ) і має низьку спорідненість із серотоніновими 5HT<sub>1A</sub>-рецепторами, в той час як норкветіапін має високу спорідненість із обома субстанціями. Інгібування норкветіапіном (НЕТ), а також часткова агоністична дія на 5HT<sub>1A</sub>-рецептори може сприяти терапевтичній ефективності Сероквелю XR в якості антидепресанта. Кветіапін і норкветіапін мають високу спорідненість до гістамінергічних рецепторів і альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів і помірну спорідненість до альфа<sub>2</sub>-адренорецепторів. Кветіапін також має низьку спорідненість або не має спорідненості до мускаринових рецепторів, тоді як норкветіапін має помірну або високу спорідненість до декількох підтипів 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 D<sub>2</sub> - рецепторів.

## Фармакокінетика.

### Абсорбція

Кветіапін добре абсорбується після перорального застосування. Найвища концентрація (C<sub>max</sub>) 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 тих, що спостерігаються для кветіапіну.

Фармакокінетика кветіапіну та норкветіапіну є лінійною та пропорційною до доз до 800 мг включно при застосуванні 1 раз на добу. При порівнянні однакових загальних добових доз Сероквелю XR, що 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<sub>max</sub>) була на 13 % нижчою у стані рівноваги. При порівнянні Сероквелю XR з Сероквелем негайного вивільнення AUC метаболіту норкветіапіну була нижчою на 18 %.

У ході дослідження, в якому вивчали вплив їжі на біодоступність кветіапіну, було встановлено, що продукти з високим вмістом жирів спричиняють статистично значуще підвищення C<sub>max</sub> та AUC Сероквелю 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<sub>max</sub> та AUC кветіапіну. Сероквелю XR рекомендовано приймати один раз на добу без їжі.

### Розподіл

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

#### Метаболізм

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

#### Виведення

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

#### Особливі популяції

##### Стать

Фармакокінетика кветіапіну у жінок та чоловіків не відрізняється.

##### Особливі літнього віку

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

##### Порушення ниркової функції

Середній плазмовий кліренс кветіапіну був зниженим приблизно на 25 % у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>), 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 знадобитися коригування дози (див. розділ 4.2).

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

Цитохром P450 (CYP) 3A4 є ферментом, що головним чином відповідає за метаболізм кветіапіну. При дослідженні взаємодії у здорових добровольців супутнє застосування кветіапіну (25 мг) з кетоконазолом (інгібітором CYP 3A4) спричиняло підвищення AUC

кветіапіну в 5-8 разів. Таким чином, супутнє застосування кветіапіну з інгібіторами CYP 3A4 протипоказане. Також не рекомендується вживати грейпфрутовий сік протягом періоду лікування кветіапіном.

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

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

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

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

При одночасному застосуванні з циметидином фармакокінетика кветіапіну не змінювалась.

Фармакокінетика літію не змінювалась при його одночасному застосуванні з кветіапіном.

У рандомізованому дослідженні тривалістю 6 тижнів при порівнянні комбінації літія з Сероквелем XR та плацебо та Сероквелем XR у дорослих пацієнтів, які страждають на гостру манію, підвищення частоти випадків виникнення екстрапірамідних явищ (особливо

тремор), сонливості та збільшення маси тіла спостерігали у групі з додаванням літію порівняно з групою з додаванням плацебо (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

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

Дослідження взаємодії з серцево-судинними препаратами не 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 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 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 при біполярному розладі, асоційована з підвищеним ризиком виникнення

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

Крім того, необхідно враховувати потенційний ризик виникнення подій, пов'язаних із суїцидом, після різкого припинення лікування кветіапінном з причини відомих факторів ризику при захворюванні, стосовно якого проводиться лікування.

Інші психічні захворювання, з приводу яких призначається Сероквель XR, можуть також асоціюватися з підвищеним ризиком пов'язаних із суїцидом явищ. Крім того, ці захворювання можуть протікати одночасно з депресивними епізодами.

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

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

Ретельне спостереження за пацієнтами і зокрема тими, хто має високий ризик, має супроводжуватися медикаментозною терапією, особливо на початку лікування та при подальших змінах дози. Пацієнтів (та доглядачів за пацієнтами) потрібно попередити про необхідність у мониторингу 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 за участю пацієнтів з тяжкими депресивними епізодами при біполярних розладах підвищений ризик виникнення подій, пов'язаних із суїцидом, спостерігали у молодих хворих (віком до 25 років), яких лікували кветіапінном, порівняно з тими, яких лікували плацебо (3,0 % проти 0 % відповідно). У клінічних дослідженнях, участь в яких брали пацієнти з ТДР, частота явищ, що пов'язані з суїцидом, у молодих пацієнтів (віком до 25 років) становила 2,1 % (3/144) у групі, що приймала кветіапін, та 1,3 % (1/75) у групі плацебо.

### Сонливість

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

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

## 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 спричинити ортостатичну гіпотензію, особливо на початку титрування дози, тому у таких випадках необхідне зниження дози або більш тривале її титрування.

## Судоми

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

## Екстрапірамідні симптоми

У ході плацебо-контрольованих досліджень кветіапін асоціювався зі зростанням частоти виникнення екстрапірамідних симптомів (ЕПС) порівняно з плацебо у пацієнтів, які отримували лікування при епізодах великої депресії, пов'язаної з біполярним розладом та тяжким депресивним розладом.

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

## Тардитивна дискінезія

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

## Злоякісний нейролептичний синдром

Злоякісний нейролептичний синдром може бути пов'язаний з лікуванням антипсихотиками, включаючи кветіапін. Клінічні прояви включають гіпертермію, зміни психічного стану, ригідність м'язів, вегетативну нестабільність та підвищення рівня креатинфосфокінази. У

такому випадку слід припинити застосування Сероквелю XR та розпочати відповідне лікування.

## Тяжка нейтропенія і агранулоцитоз

Тяжка нейтропенія (кількість нейтрофілів  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) нечасто спостерігалася у клінічних дослідженнях кветіапіну. Повідомлялося про агранулоцитоз (тяжку нейтропенію з

інфекцією), рідко, серед пацієнтів, які отримували кветіапін під час клінічних випробувань, а також при застосуванні в постмаркетинговий період (у тому числі випадки з летальним виходом). Більшість випадків тяжкої нейтропенії виникали у межах двох місяців від початку терапії кветіапіном. Явного зв'язку з дозою не було встановлено. Протягом постмаркетингового періоду нормалізація лейкопенії та/або нейтропенії відбувалася після припинення терапії кветіапіном. Можливі фактори ризику виникнення нейтропенії – попереднє існуюче зниження лейкоцитів та нейтропенія, спричинена лікарськими засобами, в анамнезі. Мали місце випадки агранулоцитозу у пацієнтів без попередньо існуючих факторів ризику. Слід розглядати можливість розвитку нейтропенії у пацієнтів з інфекцією, особливо за відсутності очевидних сприяючих чинників(а), а також у пацієнтів з лихоманкою нез'ясованого генезу, та застосовувати відповідні клінічні заходи.

Рекомендовано припинити лікування кветіапіном при рівні нейтрофілів у крові  $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ . Пацієнтів бажано контролювати на появу ознак та симптомів інфекції та рівень нейтрофілів (поки вони не перевищать рівень  $<1,5 \times 10^9/\text{л}$  (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

## **Взаємодії**

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

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

## **Вплив на масу тіла**

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

## **Гіперглікемія**

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

## **Ліпіди**

Підвищення рівня тригліцеридів, ЛПНЩ та загального холестерину, та зниження рівня



холестерину ЛПВЩ спостерігали у клінічних дослідженнях кветіапіну (див. розділ «Побічні дії»). При зміні рівня ліпідів слід призначати відповідне лікування.

### Метаболічний ризик

З огляду на зміни, що спостерігалися під час клінічних досліджень, стосовно показників маси тіла, глюкози крові (див. гіперглікемія) і ліпідів існує імовірність погіршення профілю метаболічного ризику в окремих пацієнтів, при якому слід призначити відповідне лікування.

## Подовження інтервалу QT

У ході клінічних досліджень та під час застосування згідно з Інструкцією для медичного застосування кветіапін не спричиняв стійкого збільшення абсолютних QT-інтервалів. Проте при передозуванні спостерігалася подовження інтервалу QT. Як і у випадку з іншими антипсихотиками, слід дотримуватися обережності при призначенні кветіапіну пацієнтам з серцево-судинними захворюваннями або пацієнтам з подовженим інтервалом QT в сімейному анамнезі. Також слід дотримуватися обережності при призначенні кветіапіну з іншими лікарськими засобами, що, як відомо, подовжують інтервал QT або при одночасному застосуванні з нейролептиками, особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом подовження інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією або гіпомагніємією (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

### Відміна прийому препарату

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

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

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

У ході рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень у хворих на деменцію при застосуванні деяких атипичних антипсихотиків спостерігалася підвищення приблизно в 3 рази ризику виникнення серцево-судинних небажаних явищ. Механізм такого підвищення ризику невідомий. Підвищений ризик не може бути виключений для інших антипсихотиків або для інших категорій пацієнтів. Сероквель XR слід застосовувати з обережністю пацієнтам з факторами ризику 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 плацебо. Однак за даними двох 10-тижневих плацебоконтрольованих досліджень з вивчення кветіапіну у пацієнтів літнього віку, які страждають на деменцію, причинного зв'язку між лікуванням кветіапіном та летальним наслідком встановлено не було.

## Дисфагія

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

### Запори та непрохідність кишечника

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

та/або лікарських засобів, стосовно яких могли бути не зареєстровані повідомлення про те, що вони спричиняють симптоми запору.

### Венозна тромбоемболія

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

### Вплив на печінку

Лікування Сероквелем XR слід припинити при розвитку жовтяниці.

### Панкреатит

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

### Кардіоміопатія і міокардит

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

## Додаткова інформація

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

## Лактоза

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека та ефективність застосування кветіапіну для лікування вагітних жінок не встановлені. На цей час немає доказів негативного впливу, отриманих у ході досліджень на тваринах. Можливий вплив на органи зору плода не вивчався. Згідно інформації 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 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 головним чином діє на центральну нервову систему, кветіапін може негативно впливати на види діяльності, що вимагають розумової пильності. Тому пацієнтам не рекомендується керувати автомобілем або іншими механізмами, поки не буде визначено індивідуальної чутливості до такого впливу.

Спосіб застосування та дози.

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

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

Для лікування шизофренії та маніакальних епізодів від помірного до важкого 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 випадку 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 Сероквелью XR при невідкладному лікуванні біполярного розладу, повинні продовжувати лікування препаратом Сероквель XR у тій самій призначеній дозі перед сном. Дозу Сероквелью 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 дозу 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 дозування пацієнтів, яких лікують окремими дозами препарату Сероквель (таблетки з негайним вивільненням діючої речовини), можна перевести на Сероквель 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, Сероквель XR слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку, особливо на початку лікування та підбору дози. Може знадобитися більш повільне титрування дози препарату Сероквель XR, а добова терапевтична доза може бути нижчою, ніж та, що 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 починати з дози 50 мг/добу. Дозу можна збільшувати поступово на 50 мг/добу до досягнення ефективної дози залежно від клінічної відповіді та переносимості лікування у кожного окремого пацієнта. Пацієнтам літнього віку з депресивними епізодами при ТДР прийом слід розпочинати з 50 мг/добу в 1-3 день, збільшуючи дозу до 100 мг/добу на 4 день і 150 мг/добу на 8 день. Потрібно застосовувати найнижчу ефективну дозу, починаючи з 50 мг/добу. Якщо, виходячи з оцінки конкретного

пацієнта, необхідне збільшення дози до 300 мг/добу, цього не слід робити раніше, ніж через 22 дні лікування.

У пацієнтів віком понад 65 років з депресивними епізодами при біполярному розладі безпека та ефективність не досліджувалися.

Порушення функції нирок

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

Порушення функції печінки

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

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

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 пост-маркетингового застосування повідомлення про передозування кветіапіну, що призводили до летального наслідку або коми, або подовження інтервалу QT, були дуже рідкісними та такою низькою дозою як 6 г кветіапіну у монотерапії. Крім того, наступні події були зареєстровані в умовах монотерапії передозування кветіапіну: 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 випадках тяжких ознак слід розглянути необхідність застосування різноспрямованих заходів та інтенсивної терапії, включаючи відновлення та підтримання прохідності дихальних шляхів, забезпечення адекватної оксигенації та вентиляції легень, моніторинг та підтримку діяльності серцево-судинної системи. Стосовно цієї ситуації в опублікованих повідомленнях описуються випадки усунення серйозних реакцій з боку ЦНС, включаючи кому і делірій, при внутрішньовенному введенні фізостигміну (1-2 мг) під безперервним ЕКГ-моніторингом.

У випадках стійкої артеріальної гіпотензії при передозуванні кветіапіну слід застосовувати відповідні заходи, такі як внутрішньовенне введення рідини та/або симпатоміметики (слід уникати застосування адреналіну і допаміну, оскільки стимуляція бета-адренорецепторів

може поглибити гіпотонію в умовах блокування альфа-адренорецепторів, викликаного кветіапіном).

Оскільки профілактика абсорбції при передозуванні не вивчалася, слід враховувати необхідність промивання шлунка (після інтубації, якщо пацієнт знепритомнів), а також застосування активованого вугілля разом з проносним засобом.

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

Побічні реакції.

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

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

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

З боку крові та лімфатичної системи

	Зниження рівня гемоглобіну <sup>23</sup>
Дуже часто:	Лейкопенія <sup>1,29</sup> , зменшення кількості нейтрофілів, підвищення рівня
Часто:	еозинофілів <sup>28</sup>
Нечасто:	Тромбоцитопенія <sup>14</sup> , анемія,
Рідкісні:	Агранулоцитоз <sup>27</sup>
Невідомо:	Нейтропенія <sup>1</sup>

З боку імунної системи

Нечасто:	Гіперчутливість (у тому числі алергічні реакції шкіри)
Дуже рідкісні:	Анафілактична реакція <sup>6</sup>

З боку ендокринної системи

Часто:	Гіперпролактинемія <sup>16</sup> , зниження загального $T_4$ <sup>25</sup> , зниження вільного $T_4$ <sup>25</sup> , зниження загального $T_3$ <sup>25</sup> , підвищення ТТГ <sup>25</sup>
Нечасто:	Зниження вільного $T_3$ <sup>25</sup> , гіпотиреозидизм <sup>22</sup>
Дуже рідкісні:	

Неадекватна секреція антидіуретичного гормону

З боку метаболізму та харчування

		Підвищення рівнів тригліцеридів у сироватці крові <sup>11,31</sup> , підвищення
Дуже	часто:	загального холестерину (особливо холестерину ЛПНЩ) <sup>12,31</sup> ,
Часто:		зниження холестерину ЛПВЩ <sup>18,31</sup> , підвищення маси тіла <sup>9,31</sup>
Нечасто:		Посилення апетиту, підвищення рівня глюкози у крові до рівнів
Рідкісні:		гіперглікемії <sup>7,31</sup>
		Гіпонатріємія <sup>20</sup> , цукровий діабет <sup>1,5,6</sup>
		Метаболічний синдром <sup>30</sup>
Психічні порушення		
Часті:		Незвичайні сни та нічні кошмари, суїцидальні думки та суїцидальна поведінка <sup>21</sup>
Рідкісні:		Сомнамбулізм та пов'язані з цим явища, такі як розмови уві сні та розлади харчової поведінки у сні
З боку нервової системи		
Дуже	часто:	Запаморочення <sup>4,17</sup> , сонливість <sup>2,17</sup> , головний біль, екстрапірамідні симптоми <sup>1,22</sup>
Часто:		Дизартрія
Нечасто:		Судоми <sup>1</sup> , синдром неспокійних ніг, тардитивна дискінезія <sup>1,6</sup> , непритомність <sup>4,17</sup>
З боку серця		
Часто:		Тахікардія <sup>4</sup> , пальпітація <sup>24</sup>
Нечасто:		Пролонгація інтервалу QT <sup>1,13,19</sup> , брадикардія <sup>33</sup>
З боку органів зору		
Часто:		Нечіткість зору
З боку судин		
Часто:		Ортостатична гіпотензія <sup>4,17</sup>
Рідкісні:		Венозна тромбоемболія <sup>1</sup>
З боку нирок та сечовивідних шляхів		
Нечасто:		Затримка сечовипускання
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення		
Часто:		Диспное <sup>24</sup>
Нечасто:		Риніт
З боку шлунково-кишкового тракту		
		Сухість у роті
Дуже	часто:	Запор, диспепсія, блювання <sup>26</sup>
Часто:		
Нечасто:		
Рідкісні:		Дисфагія <sup>8</sup>
		Панкреатит <sup>1</sup> , кишкова непрохідність/ілеус
З боку гепатобіліарної системи		
Часто:		Підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові <sup>3</sup> ,
Нечасто:		підвищення рівнів гамма-ГТ <sup>3</sup>
Рідкісні:		Підвищення рівня аспартаттрансамінази (АСТ) <sup>3</sup> у сироватці крові

## Жовтяниця<sup>6</sup>, гепатит

З боку шкіри та підшкірної тканини

Дуже рідко: Ангіоневротичний набряк<sup>6</sup>, синдром Стівенса-Джонсона<sup>6</sup>  
Невідомої частоти: Токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Дуже рідко: Рабдоміоліз

Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани

Невідомої частоти: Синдром відміни препарату у новонароджених<sup>32</sup>, неонатальна абстиненція

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Нечасто: Сексуальна дисфункція  
Рідкісні: Приапізм, галакторея, набряки молочних залоз, порушення менструального циклу

Загальні порушення та реакції у місці введення препарату

Дуже часто: Симптоми відміни (припинення застосування)<sup>1,10</sup>  
Часто: Легка астения, периферичний набряк, дратівливість, пірексія  
Рідкісні: Злоякісний нейролептичний синдром<sup>1</sup>, гіпотермія

Зміни лабораторних показників

Рідкісні: Підвищення рівня креатинінфосфокінази у крові<sup>15</sup>

1. Див. розділ «Особливості застосування».
2. Сонливість може виникати, як правило, протягом перших 2-х тижнів лікування і зазвичай зникає при продовженні застосування кветіапіном.
3. Асимптоматичне підвищення (зсув від норми до  $>3\text{ХВМН}$  у будь-який час) рівнів трансаміназ (АЛТ, АСТ) або гамма-ГТ (глутамілтрансферази) спостерігали у деяких пацієнтів при застосуванні кветіапіном. Такі підвищення були зазвичай оборотними при продовженні лікування кветіапіном.
4. Як і інші антипсихотичні лікарські засоби, що блокують альфа1-адренергічні рецептори, кветіапін часто може спричиняти ортостатичну гіпотензію, що супроводжується запамороченням, тахікардією та у деяких пацієнтів непритомністю, особливо протягом періоду підбору початкової дози (Див. розділ «Особливості застосування»).
5. Дуже рідко повідомлялося про загострення наявного цукрового діабету.
6. Підрахунок частоти цих побічних реакцій проводився лише на постмаркетингових даних застосування кветіапіну, у лікарській формі зі швидким вивільненням.
7. Рівень глюкози у крові натще  $\geq 126$  мг/дл ( $\geq 7,0$  ммоль/л) або рівень глюкози у крові після їди  $\geq 200$  мг/дл ( $\geq 11,1$  ммоль/л) як мінімум в одному випадку.
8. Зростання частоти виникнення дисфагії при застосуванні кветіапіну порівняно з плацебо спостерігалось тільки у ході клінічних досліджень біполярної депресії
9. Засноване на  $>7\%$  збільшенні маси тіла порівняно з початковим. Виникає переважно протягом перших тижнів терапії у дорослих.
10. Симптоми відміни, які спостерігались найчастіше у ході короточасних 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.

11. 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.

12. 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) зустрічалося дуже часто. Середнє значення серед пацієнтів з таким підвищенням було 41,7 мг/дл (1,07 ммоль/л).

13. Див. текст нижче.

14. Тромбоцити  $\leq 100 \times 10^9$ /л як мінімум в одному випадку.

15. Згідно з повідомленнями клінічних досліджень про побічні реакції, підвищення рівня креатинфосфокінази у крові не пов'язані зі злоякісним нейролептичним синдромом.

16. 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.

17. Може призвести до падіння.

18. Холестерин ЛПВЩ:  $< 40$  мг/дл (1,025 ммоль/л) чоловіки;  $< 50$  мг/дл (1,282 ммоль/л) жінки у будь-який час.

19. Кількість пацієнтів, у яких змінювалась тривалість інтервалу QTc від  $< 450$  мсек до  $\geq 450$  мсек з 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.

20. Зсув від  $> 132$  ммоль/л до  $\leq 132$  ммоль/л принаймні при одному обстеженні.

21. Випадки суїцидальних думок та суїцидальної поведінки повідомлялися під час терапії кветіапіном або одразу після припинення лікування препаратом (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

22. Див. розділ «Фармакологічні властивості».

23. 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.

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

25. 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  $< 0,8 \times$  НМН (пкмоль/л) та відхилення ТТГ становить  $> 5$  мМО/л у будь-який час.

26. Згідно зі збільшенням частоти випадків блювання у пацієнтів літнього віку ( $\geq 65$  років).

27. Відхилення нейтрофілів від  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л від базового до  $< 0,5 \times 10^9$ /л у будь-який час протягом лікування.

28. 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.
29. 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.
30. Згідно з повідомленнями побічних реакцій щодо метаболічного синдрому з усіх клінічних досліджень кветіапіну.
31. Під час клінічних досліджень у деяких пацієнтів спостерігали посилення більше одного разу метаболічних факторів, що негативно впливають на масу тіла, рівень глюкози у крові та ліпіди (див. Розділ 4.4).
32. Див. Розділ 4.6.
33. Може виникнути під час або близько від початку терапії та асоціюватися з гіпотензією та/або непритомністю. Частота виникнення ґрунтується на повідомленнях щодо побічних реакцій брадикардії та пов'язаних з цим явищ, які спостерігалися у всіх клінічних дослідженнях кветіапіну.

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

Діти.

Зазначені вище побічні реакції, які спостерігалися у дорослих, мають місце і у дітей. У таблиці нижче зібрано побічні реакції з вищою частотою виникнення у цій віковій групі пацієнтів або які не спостерігали у дорослих хворих.

Побічні реакції розташовані залежно від їх частоти виникнення з використанням наступних категорій: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ ) та дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ).	
З боку обміну речовин та харчування	
Дуже часті:	Посилення апетиту
З боку нервової системи	
Часто:	Непритомність
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	
Часто:	Риніт
З боку шлунково-кишкового тракту	
Дуже часто:	Блювання
Загальні розлади та реакції у місці введення препарату	
Часто:	Дратівливість <sup>3</sup>
Лабораторні показники	
Дуже часто:	Підвищення рівня пролактину <sup>1</sup> , підвищення артеріального тиску <sup>2</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 рівню пролактину >100 мкг/л.

2. На основі відхилення вище клінічно значущих границь (адаптовані Національним Інститутом Охорони Здоров'я критерії) або підвищення >20 мм рт. ст. для систолічного або >10 мм рт. ст. для діастолічного артеріального тиску у будь-який час, отриманого з короткострокових (3-6 тижнів) плацебо-контрольованих досліджень з участю дітей та підлітків.
3. Примітка: частота відповідає такій, що спостерігалася у дорослих, але дратівливість може бути пов'язана з різними клінічними проявами у дітей та підлітків порівняно з дорослими.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 6 блістерів у картонній коробці разом з інструкцією для медичного застосування.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник.

АстраЗенека ЮК Лімітед, Велика Британія / AstraZeneca UK Limited, United Kingdom.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Сілк Роад Бізнес Парк, Макклсфілд, Чешир, SK10 2NA, Велика Британія / Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom.