

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Сероквель Пролонг, 50 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Сероквель Пролонг, 150 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Сероквель Пролонг, 200 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Сероквель Пролонг, 300 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Сероквель Пролонг, 400 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: кветиапин.

Сероквель Пролонг, 50 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50,00 мг кветиапина основания (в виде кветиапина фумарата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 125,72 мг (см. раздел 4.4).

Сероквель Пролонг, 150 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, содержит 150,00 мг кветиапина основания (в виде кветиапина фумарата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 74,65 мг (см. раздел 4.4).

Сероквель Пролонг, 200 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200,00 мг кветиапина основания (в виде кветиапина фумарата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 52,87 мг (см. раздел 4.4).

Сероквель Пролонг, 300 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, содержит 300,00 мг кветиапина основания (в виде кветиапина фумарата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 49,31 мг, натрия цитрата дигидрат – 100,00 мг (см. раздел 4.4).

Сероквель Пролонг, 400 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка пролонгированного действия, покрытая пленочной оболочкой, содержит 400,00 мг кветиапина основания (в виде кветиапина фумарата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 15,50 мг, натрия цитрата дигидрат – 100,00 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Сероквель Пролонг, 50 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой; с гравировкой «XR 50» на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Сероквель Пролонг, 150 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой; с гравировкой «XR 150» на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Сероквель Пролонг, 200 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой; с гравировкой «XR 200» на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Сероквель Пролонг, 300 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой; с гравировкой «XR 300» на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Сероквель Пролонг, 400 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой; с гравировкой «XR 400» на одной стороне и гладкие с другой стороны.

## **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

### **4.1. Показания к применению**

Препарат Сероквель Пролонг показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для:

- лечения шизофрении, включая:
  - профилактику рецидивов у стабильных пациентов
- лечения биполярного расстройства, включая:
  - умеренные и тяжелые маниакальные эпизоды в структуре биполярного расстройства
  - тяжелые эпизоды депрессии в структуре биполярного расстройства
  - профилактику рецидивов биполярного расстройства у пациентов с предшествующей эффективной терапией кветиапином маниакальных или депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства
- лечения депрессивного эпизода:
  - комбинированная терапия при субоптимальном ответе на монотерапию антидепрессантом (см. раздел 5.1). До начала терапии врачу следует оценить профиль безопасности препарата Сероквель Пролонг.

### **4.2. Режим дозирования и способ применения**

Режимы дозирования, предусмотренные для разных показаний, различаются. Поэтому в обязательном порядке следует предоставлять пациентам информацию о режиме дозирования препарата при их заболевании.

#### Режим дозирования

*Лечение шизофрении (включая профилактику рецидивов у стабильных пациентов)*

*Лечение биполярного расстройства (умеренных и тяжелых маниакальных эпизодов в*

*структуре биполярного расстройства)*

Препарат Сероквель Пролонг следует принимать не менее, чем за 1 ч до приема пищи.

Суточная доза для первых 2-х суток терапии составляет: 1-е сутки – 300 мг, 2-е сутки – 600 мг. Рекомендованная суточная доза составляет 600 мг, однако при необходимости может быть увеличена до 800 мг/сут. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости пациентом, доза может варьировать в пределах от 400 до 800 мг/сут. Для поддерживающей терапии при шизофрении не требуется коррекции дозы после купирования обострения.

*Лечение биполярного расстройства (тяжелых эпизодов депрессии в структуре биполярного расстройства)*

Препарат Сероквель Пролонг следует принимать перед сном. Суточная доза для первых 4-х суток терапии составляет: 1-е сутки – 50 мг, 2-е сутки – 100 мг, 3-и сутки – 200 мг, 4-е сутки – 300 мг. Рекомендованная суточная доза составляет 300 мг. В клинических исследованиях дополнительная польза при применении препарата в дозе 600 мг в сутки по сравнению с применением в дозе 300 мг в сутки не была продемонстрирована.

У некоторых пациентов клинический эффект может наблюдаться при приеме препарата в суточной дозе 600 мг.

Препарат Сероквель Пролонг в дозах, превышающих 300 мг, должен назначаться врачами, имеющими опыт терапии биполярного расстройства.

В клинических исследованиях была показана возможность снижения дозы до минимальной – 200 мг в сутки – при плохой переносимости препарата у отдельных пациентов.

*Лечение биполярного расстройства (профилактика рецидивов биполярного расстройства у пациентов с предшествующей эффективной терапией кветиапином маниакальных или депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства)*

Для профилактики рецидивов маниакальных, депрессивных и смешанных эпизодов при биполярном расстройстве пациентам с положительным ответом на лечение препаратом Сероквель Пролонг следует продолжать терапию в такой же суточной дозе, как и в начале терапии. Препарат Сероквель Пролонг следует принимать перед сном. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости пациентом доза может варьировать в пределах от 300 до 800 мг/сут. Для поддерживающей терапии рекомендуется использовать

минимальную эффективную дозу препарата Сероквель Пролонг

*Лечение депрессивного эпизода (комбинированная терапия при субоптимальном ответе на монотерапию антидепрессантом)*

Препарат Сероквель Пролонг следует принимать перед сном. Суточная доза составляет: 1-е и 2-е сутки – 50 мг, 3-и и 4-е сутки – 150 мг. Антидепрессивный эффект наблюдался при дозах 150 и 300 мг/сут. в краткосрочных исследованиях в качестве дополнительной терапии (с амитриптилином, бупропионом, циталопрамом, дулоксетином, эсциталопрамом, флуоксетином, пароксетином, сертралином и венлафоксином – см. раздел 5.1) и в дозе 50 мг/сут. в исследованиях краткосрочной монотерапии. При применении препарата в высоких дозах повышается риск возникновения нежелательных реакций. Поэтому врачам следует применять минимальную эффективную дозу, начиная с 50 мг/сут. Увеличение дозы со 150 мг/сут. до 300 мг/сут. должно основываться на индивидуальной оценке состояния пациента.

*Перевод с приема препарата Сероквель на прием препарата Сероквель Пролонг*

Для удобства приема пациенты, в настоящий момент получающие терапию дробными дозами препарата Сероквель, могут быть переведены на прием препарата Сероквель Пролонг один раз в сутки в дозе, эквивалентной общей суточной дозе препарата Сероквель. В отдельных случаях может потребоваться коррекция дозы.

Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста*

Так же как и другие нейролептические средства и антидепрессанты, препарат Сероквель Пролонг следует применять с осторожностью у пожилых пациентов, особенно в начале терапии. Подбор эффективной дозы препарата Сероквель Пролонг у пожилых может быть медленнее, а суточная терапевтическая доза ниже, чем у молодых пациентов. Средний плазменный клиренс кветиапина у пожилых пациентов на 30–50 % ниже по сравнению с пациентами более молодого возраста. У пожилых пациентов начальная доза препарата Сероквель Пролонг составляет 50 мг/сут. Дозу можно увеличивать на 50 мг/сут. в зависимости от клинического ответа и индивидуальной переносимости до достижения эффективной дозы, которая, вероятно, будет меньше, чем у молодых пациентов.

У пожилых пациентов с депрессивным эпизодом суточная доза для первых 3-х суток терапии составляет 50 мг/сут. с увеличением до 100 мг/сут. на 4-е сутки и до 150 мг/сут. на 8-е сутки. Следует применять минимальную эффективную дозу препарата, начиная лечение с дозы 50 мг/сут. В случае необходимости дозу препарата можно увеличить до 300 мг/сут., но не ранее 22 дня терапии.

Эффективность и безопасность препарата у пациентов старше 65 лет с депрессивными эпизодами в структуре биполярного расстройства не оценивались.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Для пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Кветиапин интенсивно метаболизируется в печени. Вследствие этого следует соблюдать осторожность при применении препарата Сероквель Пролонг у пациентов с печеночной недостаточностью, особенно в начале терапии. Рекомендуются начинать терапию препаратом Сероквель Пролонг с дозы 50 мг/сут. и увеличивать дозу ежедневно на 50 мг до достижения эффективной дозы с учетом индивидуальной переносимости и клинического ответа.

#### Дети и подростки

Безопасность и эффективность препарата Сероквель Пролонг у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.4 и 4.8, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

#### Способ применения

Препарат Сероквель Пролонг следует принимать один раз в сутки натошак (как минимум за один час до приема пищи). Таблетки необходимо проглатывать целиком – не разделять, не разжевывать и не разламывать.

#### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к кветиапину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Совместное применение с ингибиторами цитохрома P450, такими как противогрибковые

препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин и нефазодон, а также ингибиторы протеазы ВИЧ (см. раздел 4.5).

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

##### С осторожностью

У пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями или другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии; пожилой возраст; печеночная недостаточность; судорожные припадки в анамнезе; риск развития инсульта и аспирационной пневмонии.

##### Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия связана с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей, самоповреждения и суицида (событий, связанных с суицидом). Данный риск сохраняется до момента наступления выраженной ремиссии. Ввиду того, что до улучшения состояния пациента с начала лечения может пройти несколько недель или больше, пациенты должны находиться под пристальным медицинским наблюдением до наступления улучшения. По данным общепринятого клинического опыта риск суицида может повыситься на ранних стадиях наступления ремиссии.

По данным краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследований у пациентов с депрессией при биполярном расстройстве риск развития событий, связанных с суицидом, составил 3,0 % (7/233) для кветиапина и 0 % (0/120) для плацебо у пациентов в возрасте 18–24 лет; 1,8 % (19/1616) для кветиапина и 1,8 % (11/622) для плацебо для пациентов в возрасте  $\geq 25$  лет.

Другие психические расстройства, для терапии которых назначается кветиапин, также связаны с повышенным риском событий, связанных с суицидом. Кроме того, такие состояния могут быть коморбидными с депрессивным эпизодом. Таким образом, меры предосторожности, применяемые при терапии пациентов с депрессивным эпизодом, должны приниматься и при лечении пациентов с другими психическими расстройствами.

При резком прекращении терапии кветиапином следует принимать во внимание потенциальный риск развития событий, связанных с суицидом.

Пациенты с суицидальными событиями в анамнезе, а также пациенты, отчетливо высказывающие суицидальные мысли перед началом терапии, относятся к группе

повышенного риска суицидальных намерений и суицидальных попыток и должны тщательно наблюдаться в процессе лечения.

У пациентов с манией при биполярном расстройстве риск развития событий, связанных с суицидом, составил 0 % (0/60) для кветиапина и 0 % (0/58) для плацебо у пациентов в возрасте 18–24 лет; 1,2 % (6/496) для кветиапина и 1,2 % (6/503) для плацебо у пациентов в возрасте  $\geq 25$  лет; 1,0 % (2/193) для кветиапина и 0 % (0/90) для плацебо у пациентов в возрасте до 18 лет.

У пациентов с шизофренией риск развития событий, связанных с суицидом, составил 1,4 % (3/212) для кветиапина и 1,6 % (1/62) для плацебо у пациентов в возрасте 18–24 лет; 0,8 % (13/1663) для кветиапина и 1,1 % (5/463) для плацебо у пациентов в возрасте  $\geq 25$  лет; 1,4 % (2/147) для кветиапина и 1,3 % (1/75) для плацебо у пациентов в возрасте до 18 лет.

У пациентов с депрессивным эпизодом риск развития событий, связанных с суицидом, составил 2,1 % (3/144) для кветиапина и 1,3 % (1/75) для плацебо у пациентов в возрасте 18–24 лет; 0,6 % (11/1798) для кветиапина и 0,7 % (7/1054) для плацебо для пациентов в возрасте  $\geq 25$  лет. Пациенты в возрасте до 18 лет в исследованиях по данному показанию не участвовали.

В целом, по данным краткосрочных плацебо-контролируемых исследований по всем показаниям и во всех возрастных группах частота событий, связанных с суицидом, составила 0,8 % как для кветиапина (76/9327), так и для плацебо (37/4845).

Проведенный FDA (Администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам, США) метаанализ плацебо-контролируемых исследований антидепрессантов, обобщающий данные примерно 4400 детей и подростков и 7700 взрослых пациентов с психическими расстройствами, выявил повышенный риск суицидального поведения на фоне антидепрессантов по сравнению с плацебо у детей, подростков и взрослых пациентов в возрасте до 25 лет. Данный метаанализ не включает исследования, где использовался кветиапин (см. раздел 5.1).

### Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)

Отмечено увеличение частоты возникновения ЭПС при приеме кветиапина у взрослых пациентов с большим депрессивным эпизодом в структуре биполярного расстройства или большого депрессивного расстройства по сравнению с плацебо (см. раздел 4.8). Однако при терапии кветиапином пациентов с шизофренией и манией в структуре биполярного



расстройства не выявлено увеличения частоты возникновения ЭПС по сравнению с плацебо.

### Поздняя дискинезия

На фоне приема нейролептиков, в том числе, кветиапина, может возникать поздняя дискинезия, которая проявляется насильственными непроизвольными движениями и может носить необратимый характер. В случае развития симптомов поздней дискинезии рекомендуется снизить дозу препарата или постепенно его отменить. Симптомы поздней дискинезии могут усиливаться или даже возникать после прекращения приема препарата (см. раздел 4.8).

На фоне приема кветиапина может возникать акатизия, которая характеризуется неприятным чувством двигательного беспокойства и потребностью двигаться и проявляется неспособностью пациента сидеть или стоять без движения. При возникновении подобных симптомов не следует увеличивать дозу кветиапина.

### Сонливость и головокружение

Во время терапии кветиапином может отмечаться сонливость и связанные с ней симптомы, например, седация (см. раздел 4.8). В клинических исследованиях с участием пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства и с депрессивным эпизодом сонливость, как правило, развивалась в течение первых трех дней терапии. Выраженность этой нежелательной реакции, в основном, была незначительной или умеренной. При развитии выраженной сонливости пациентам с депрессией в структуре биполярного расстройства и пациентам с депрессивным эпизодом могут потребоваться более частые визиты к врачу в течение 2-х недель с момента возникновения сонливости или до уменьшения выраженности симптомов. В некоторых случаях может потребоваться прекращение терапии кветиапином.

На фоне терапии кветиапином могут возникать ортостатическая гипотензия и головокружение (см. раздел 4.8), обычно во время подбора дозы в начале терапии. Пациенты, особенно пожилые, должны соблюдать осторожность, чтобы избежать случайных травм (падений).

### Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями и другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии. У таких пациентов подбор дозы следует

осуществлять медленнее. На фоне терапии кветиапином может возникать ортостатическая гипотензия, особенно во время подбора дозы в начале терапии. При возникновении ортостатической гипотензии может потребоваться снижение дозы или более постепенный ее подбор.

#### Синдром апноэ во сне

У пациентов, принимавших кветиапин, был отмечен синдром апноэ во сне. Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам, получающим препараты, оказывающие угнетающее действие на центральную нервную систему, а также пациентам с факторами риска апноэ во сне (например, избыточная масса тела/ожирение, мужской пол) или с апноэ во сне в анамнезе.

#### Судорожные припадки

Не выявлено различий в частоте развития судорог у пациентов, принимавших кветиапин или плацебо. Однако, как и при терапии другими антипсихотическими лекарственными средствами, рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с наличием судорожных приступов в анамнезе (см. раздел 4.8).

#### Злокачественный нейролептический синдром

На фоне приема антипсихотических препаратов, в том числе, кветиапина, может развиваться злокачественный нейролептический синдром (см. раздел 4.8). Клинические проявления синдрома включают в себя гипертермию, измененный ментальный статус, мышечную ригидность, лабильность вегетативной нервной системы, увеличение активности креатинфосфокиназы. В таких случаях необходимо отменить прием кветиапина и провести соответствующее лечение.

#### Тяжелая нейтропения и агранулоцитоз

В краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследованиях монотерапии кветиапином нечасто отмечались случаи тяжелой нейтропении (количество нейтрофилов  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) без инфекции. Сообщалось о развитии агранулоцитоза (тяжелой нейтропении, ассоциированной с инфекциями) у пациентов, получавших кветиапин в рамках клинических исследований (редко), а также при пострегистрационном применении (в том числе, с

летальным исходом). Большинство этих случаев тяжелой нейтропении возникало через несколько месяцев после начала терапии кветиапином. Не было выявлено дозозависимого эффекта. Лейкопения и/или нейтропения разрешались после прекращения терапии кветиапином. Возможным фактором риска для возникновения нейтропении является предшествующее сниженное содержание лейкоцитов и случаи лекарственно индуцированной нейтропении в анамнезе.

Развитие агранулоцитоза отмечали и у пациентов без факторов риска. Необходимо учитывать возможность развития нейтропении у пациентов с инфекцией, особенно в случае отсутствия очевидных предрасполагающих факторов, или у пациентов с необъяснимой лихорадкой; данных пациентов следует вести в соответствии с клиническими рекомендациями.

У пациентов с количеством нейтрофилов  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  прием кветиапина следует прекратить. Пациента необходимо наблюдать для выявления возможных симптомов инфекции и контролировать число нейтрофилов (до повышения их содержания до  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

#### Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Также см. раздел 4.5.

Применение кветиапина в комбинации с мощными индукторами микросомальных ферментов печени, такими как карбамазепин и фенитоин, способствует снижению концентрации кветиапина в плазме и может уменьшать эффективность терапии препаратом Сероквель Пролонг.

Назначение препарата Сероквель Пролонг пациентам, получающим индукторы микросомальных ферментов печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии препаратом Сероквель Пролонг превосходит риск, связанный с отменой индукторов микросомальных ферментов печени. Изменение дозы препаратов-индукторов микросомальных ферментов печени должно быть постепенным. При необходимости, возможно их замещение препаратами, не индуцирующими микросомальные ферменты печени (например, препараты вальпроевой кислоты).

#### Масса тела

На фоне приема кветиапина отмечено увеличение массы тела. Рекомендуется клиническое наблюдение пациентов в соответствии с принятыми стандартами терапии (см. раздел 4.8).

### Гипергликемия

На фоне приема кветиапина возможно развитие гипергликемии и/или развитие и обострение сахарного диабета, иногда сопровождающегося кетоацидозом или комой. Рекомендуется регулярный контроль массы тела и симптомов гипергликемии, таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость, у пациентов, принимающих нейролептики, в том числе кветиапин. Рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами с сахарным диабетом, пациентами с факторами риска развития сахарного диабета (см. раздел 4.8).

### Концентрация липидов

На фоне приема кветиапина возможно повышение концентрации триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в крови (см. раздел 4.8). Указанные изменения следует корректировать в соответствии с действующими рекомендациями.

### Метаболические нарушения

Увеличение массы тела, повышение концентрации глюкозы и липидов в крови у некоторых пациентов могут привести к ухудшению метаболического профиля, что требует соответствующего наблюдения.

### Удлинение интервала QT

Не выявлено взаимосвязи между приемом кветиапина и стойким повышением абсолютной величины интервала QT. Однако удлинение интервала QT отмечалось при передозировке препарата (см. раздел 4.9). Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина, как и других антипсихотических препаратов, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и с удлинением интервала QT в анамнезе. Также необходимо соблюдать осторожность при назначении кветиапина одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT, другими нейролептиками, особенно у лиц пожилого возраста, у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипомagneмией (см. раздел 4.5).

### Острые реакции, связанные с отменой препарата

При резкой отмене кветиапина могут наблюдаться следующие острые реакции (синдром отмены) – тошнота, рвота, бессонница, головная боль, головокружение и раздражительность. Поэтому отмену препарата рекомендуется проводить постепенно в течение, как минимум, одной или двух недель.

#### Неправильное применение и злоупотребление препаратом

Были отмечены случаи неправильного применения и злоупотребления препаратом. Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам при наличии в анамнезе злоупотребления алкоголем или лекарственными препаратами.

#### Пожилые пациенты с деменцией

Препарат Сероквель Пролонг не показан для лечения психозов, связанных с деменцией. Некоторые атипичные нейролептики в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях примерно в 3 раза увеличивали риск развития цереброваскулярных осложнений у пациентов с деменцией. Механизм данного увеличения риска не изучен. Аналогичный риск увеличения частоты цереброваскулярных осложнений не может быть исключен для других антипсихотических лекарственных средств или других групп пациентов. Препарат Сероквель Пролонг должен применяться с осторожностью у пациентов с риском развития инсульта.

Анализ применения атипичных нейролептиков для лечения психозов, связанных с деменцией у пожилых пациентов, выявил повышение смертности в группе пациентов, получавших препараты этой группы, по сравнению с группой плацебо. Два 10-недельных плацебо-контролируемых исследования кветиапина у аналогичной группы пациентов (n = 710; средний возраст: 83 года; возрастной диапазон: 56–99 лет) показали, что смертность в группе пациентов, принимавших кветиапин, составила 5,5 % и 3,2 % в группе плацебо. Причины летальных исходов, отмеченных у этих пациентов, соответствовали ожидаемым для данной популяции. Не выявлено причинно-следственной связи между лечением кветиапином и риском повышения смертности у пожилых пациентов с деменцией.

#### Антихолинергические (мускариноподобные) эффекты

Норкветиапин, активный метаболит кветиапина, обладает сродством (от умеренной степени до выраженной) к нескольким подтипам мускариновых рецепторов. С этим связаны

нежелательные лекарственные реакции, обусловленные антихолинергическим действием кветиапина при его применении в рекомендованных дозах или в сочетании с другими препаратами, оказывающими антихолинергические эффекты, а также при передозировке. Следует соблюдать осторожность при применении кветиапина совместно с лекарственными средствами, оказывающими антихолинергические (мускариноподобные) эффекты. Следует соблюдать осторожность при назначении кветиапина пациентам с задержкой мочи или с задержкой мочи в анамнезе, клинически значимой гиперплазией предстательной железы, кишечной непроходимостью или родственными состояниями, повышенным внутриглазным давлением или узкоугольной глаукомой (см. разделы 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

#### Нарушения со стороны печени

В случае развития желтухи прием кветиапина следует прекратить.

#### Дисфагия

Дисфагия (см. раздел 4.8) и аспирация наблюдались при терапии кветиапином. Причинно-следственная связь возникновения аспирационной пневмонии с приемом кветиапина не установлена. Однако следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с риском возникновения аспирационной пневмонии.

#### Венозная тромбоэмболия

На фоне приема нейрорептиков отмечены случаи возникновения венозной тромбоэмболии. До начала и во время терапии антипсихотическими препаратами, в том числе, кветиапином, следует оценить факторы риска и принять профилактические меры.

#### Панкреатит

В ходе клинических исследований и пострегистрационного применения были отмечены случаи развития панкреатита, однако причинная связь с приемом препарата не установлена. В пострегистрационных сообщениях указано, что у многих пациентов присутствовали факторы риска развития панкреатита, такие как повышение концентрации триглицеридов (см. подраздел «Концентрация липидов»), холелитиаз и употребление алкоголя.

#### Запор и непроходимость кишечника

Запор является фактором риска непроходимости кишечника. На фоне применения кветиапина отмечали развитие запора и непроходимости кишечника (см. раздел 4.8), включая случаи с летальным исходом у пациентов группы высокого риска непроходимости кишечника, в том числе, получающих множественные сопутствующие препараты, которые снижают моторику кишечника, даже при отсутствии жалоб на запор.

#### Кардиомиопатия и миокардит

В ходе клинических исследований и пострегистрационного применения были отмечены случаи развития кардиомиопатии и миокардита, однако причинная связь с приемом препарата не установлена. Следует оценить целесообразность терапии кветиапином у пациентов с подозрением на кардиомиопатию или миокардит.

#### Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении кветиапина сообщалось о развитии тяжелых кожных нежелательных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, мультиформную эритему и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), которые являются потенциально угрожающими жизни нежелательными лекарственными реакциями. Тяжелые кожные нежелательные реакции обычно проявляются одним или несколькими из следующих симптомов: обширная кожная сыпь, которая может быть зудящей или сопровождаться появлением пустул, эксфолиативный дерматит, лихорадка, лимфаденопатия и возможная эозинофилия или нейтрофилия. При возникновении тяжелых кожных нежелательных реакций прием кветиапина следует прекратить.

#### Дополнительная информация

Долгосрочная безопасность и эффективность препарата Сероквель Пролонг в качестве дополнительной терапии при лечении большого депрессивного расстройства не изучались, однако профиль безопасности и эффективности изучен при монотерапии.

#### Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, недостаточностью лактазы и глюкозо-галактозной непереносимостью не следует принимать этот препарат.

*Сероквель Пролонг, 300 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой*

Данный препарат содержит 27 мг натрия на 1 таблетку. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

*Сероквель Пролонг, 400 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой*

Данный препарат содержит 27 мг натрия на 1 таблетку. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

#### Дети и подростки (в возрасте от 10 до 17 лет)

Препарат Сероквель Пролонг не показан для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных по применению в этой возрастной группе. По результатам клинических исследований некоторые нежелательные реакции (повышение аппетита, повышение концентрации пролактина в сыворотке крови и ЭПС) у детей и подростков наблюдали с большей частотой, чем у взрослых пациентов. Также отмечено повышение артериального давления, не наблюдавшееся у взрослых пациентов. У детей и подростков также наблюдали изменение функции щитовидной железы.

Влияние на рост, половое созревание, умственное развитие и поведенческие реакции при длительном применении (более 26 недель) кветиапина не изучалось.

В плацебо-контролируемых исследованиях у детей и подростков с шизофренией и манией в структуре биполярного расстройства частота развития ЭПС была выше при применении кветиапина по сравнению с плацебо.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Поскольку кветиапин оказывает воздействие преимущественно на центральную нервную систему, следует соблюдать осторожность при комбинированном применении кветиапина с другими препаратами, действующими на центральную нервную систему, а также с алкоголем.



Следует соблюдать осторожность при совместном применении кветиапина с другими препаратами, обладающими антихолинергическими (мускариноподобными) эффектами (см. раздел 4.4).

Изофермент цитохрома P450 (CYP) 3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм кветиапина, осуществляющийся через систему цитохрома P450. У здоровых добровольцев совместное применение кветиапина (в дозе 25 мг) с кетоконазолом, ингибитором изофермента CYP3A4, приводило к увеличению площади под кривой «концентрация – время» (AUC) кветиапина в 5–8 раз. Поэтому совместное применение кветиапина и ингибиторов изофермента CYP3A4 противопоказано. При терапии кветиапином не рекомендуется употреблять в пищу грейпфрутовый сок.

В фармакокинетическом исследовании применение кветиапина в различной дозировке до или одновременно с приемом карбамазепина (индуктора ферментов печени) приводило к значительному повышению клиренса кветиапина и, соответственно, уменьшению AUC, в среднем, на 13 %, по сравнению с приемом кветиапина без карбамазепина. У некоторых пациентов снижение AUC было еще более выраженным. Такое взаимодействие сопровождается снижением концентрации кветиапина в плазме и может снижать эффективность терапии кветиапином. Совместное применение кветиапина с фенитоином, другим индуктором микросомальных ферментов печени, сопровождалось еще более выраженным (примерно на 450 %) повышением клиренса кветиапина. Применение кветиапина пациентами, получающими индукторы микросомальных ферментов печени, возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза от терапии кветиапином превосходит риск, связанный с отменой препарата-индуктора микросомальных ферментов печени. Изменение дозы препаратов-индукторов микросомальных ферментов печени должно быть постепенным. При необходимости, возможно их замещение препаратами, не индуцирующими микросомальные ферменты печени (например, препаратами вальпроевой кислоты) (см. раздел 4.4).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменялась при одновременном применении антидепрессантов имипрамина (ингибитор изофермента CYP2D6) или флуоксетина (ингибитор изоферментов CYP3A4 и CYP2D6).

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном применении с антипсихотическими лекарственными средствами рисперидоном или галоперидолом. Однако одновременный прием кветиапина и тиоридазина приводил к повышению клиренса

кветиапина примерно на 70 %.

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном применении циметидина.

При однократном приеме 2 мг лоразепама на фоне приема кветиапина в дозе 250 мг 2 раза в сутки клиренс лоразепама снижается примерно на 20 %.

Фармакокинетика препаратов лития не изменяется при одновременном применении кветиапина.

В 6-недельном рандомизированном исследовании совместного применения препарата лития и препарата Сероквель Пролонг по сравнению с применением плацебо с препаратом Сероквель Пролонг у взрослых пациентов с острым маниакальным эпизодом более высокая частота ЭПС (в особенности, тремора), сонливости и увеличения массы тела была отмечена в группе пациентов, получавших препарат лития по сравнению с получавшими плацебо в качестве добавления к терапии препаратом Сероквель Пролонг.

Не отмечено клинически значимых изменений фармакокинетики вальпроата натрия и кветиапина при их совместном применении. В ретроспективном исследовании у детей и подростков, получавших препарат вальпроевой кислоты, кветиапин или оба препарата, была отмечена более высокая частота нейтропении и лейкопении в группе комбинированной терапии по сравнению с группами монотерапии.

Формальные исследования по изучению взаимодействия препарата Сероквель Пролонг с препаратами, применяемыми при сердечно-сосудистых заболеваниях, не проводились.

Следует соблюдать осторожность при комбинированном применении кветиапина и препаратов, способных вызвать нарушение электролитного баланса и удлинение интервала QTc.

Кветиапин не вызывал индукции микросомальных ферментов печени, участвующих в метаболизме феназона.

У пациентов, принимавших кветиапин, были отмечены ложноположительные результаты скрининг-тестов на выявление метадона и трициклических антидепрессантов методом иммуноферментного анализа. Для подтверждения результатов скрининга рекомендуется проведение хроматографического исследования.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### **Беременность**

### *Первый триместр*

При анализе небольшого объема опубликованных данных о случаях беременностей у женщин, получавших кветиапин (т. е. от 300 до 1000 исходов беременности), включая описания отдельных случаев и некоторые наблюдательные исследования, не было выявлено повышенного риска пороков развития, связанных с терапией. Однако на основании всех имеющихся данных нельзя сделать однозначный вывод. В исследованиях на животных были продемонстрированы признаки репродуктивной токсичности.

Безопасность и эффективность кветиапина у беременных женщин не установлены. Поэтому во время беременности кветиапин можно применять только если ожидаемая польза для женщины оправдывает потенциальный риск для плода.

### *Третий триместр*

При применении антипсихотических препаратов, в том числе кветиапина, в третьем триместре беременности у новорожденных появляется риск развития нежелательных реакций разной степени выраженности и длительности, включая ЭПС и/или синдром отмены. Сообщалось о возбуждении, гипертонусе, гипотонусе, треморе, сонливости, респираторном дистресс-синдроме или нарушениях кормления. В связи с этим следует тщательно наблюдать за состоянием новорожденных.

### Лактация

Данные об экскреции кветиапина с грудным молоком при приеме в терапевтических дозах, основанные на очень ограниченных сведениях из опубликованных сообщений об экскреции кветиапина с грудным молоком, противоречивы. Ввиду отсутствия надежных данных следует принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо о прекращении терапии препаратом Сероквель Пролонг с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

### Фертильность

Влияние кветиапина на фертильность у человека не оценивалось. Эффекты, связанные с повышенным уровнем пролактина, наблюдались у крыс, хотя они не имеют прямого отношения к человеку.

## **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Вследствие преимущественного воздействия на центральную нервную систему препарат

Сероквель Пролонг может вызывать сонливость и влиять на скорость психомоторных реакций. Поэтому в период лечения пациентам не рекомендуется работать с механизмами и управлять транспортными средствами, пока не будет установлена индивидуальная переносимость терапии.

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Резюме профиля безопасности

Наиболее частые нежелательные реакции кветиапина ( $\geq 10\%$ ) – сонливость, головокружение, головная боль, сухость во рту, синдром отмены, повышение концентрации триглицеридов в сыворотке крови, повышение концентрации общего холестерина (главным образом, холестерина ЛПНП), снижение концентрации холестерина ЛПВП, увеличение массы тела, снижение концентрации гемоглобина и ЭПС.

##### Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

**Таблица 1. Нежелательные реакции при терапии кветиапином**

| Системно-органный класс                            | Очень часто                                     | Часто                                                                                                        | Нечасто                                                                                           | Редко                       | Очень редко                           | Частота неизвестна |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Снижение концентрации гемоглобина <sup>22</sup> | Лейкопения <sup>1,28</sup> , снижение количества нейтрофилов, повышение количества эозинофилов <sup>27</sup> | Нейтропения <sup>1</sup> , тромбоцитопения, анемия, снижение количества тромбоцитов <sup>13</sup> | Агранулоцитоз <sup>26</sup> |                                       |                    |
| Нарушения со стороны иммунной системы              |                                                 |                                                                                                              | Реакции гиперчувствительности (включая аллергические кожные реакции)                              |                             | Анафилактические реакции <sup>5</sup> |                    |

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                     |                                                                                                        |                                               |  |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--|
| Эндокринные нарушения                |                                                                                                                                                                                                                                                                      | Гиперпролактинемия <sup>15</sup> , снижение концентрации общего Т <sub>4</sub> <sup>24</sup> , снижение концентрации свободного Т <sub>4</sub> <sup>24</sup> , снижение концентрации общего Т <sub>3</sub> <sup>24</sup> , повышение концентрации ТТГ <sup>24</sup> | Снижение концентрации свободного Т <sub>3</sub> <sup>24</sup> , гипотиреоз <sup>21</sup>                                            |                                                                                                        | Нарушение секреции антидиуретического гормона |  |
| Нарушения метаболизма и питания      | Повышение концентрации триглицеридов в сыворотке <sup>10,30</sup> , повышение концентрации общего холестерина (главным образом, холестерина ЛПНП) <sup>11,30</sup> , снижение концентрации холестерина ЛПВП <sup>17,30</sup> , увеличение массы тела <sup>8,30</sup> | Повышение аппетита, повышение концентрации глюкозы до уровня гипергликемии <sup>6,30</sup>                                                                                                                                                                          | Гипонатриемия <sup>19</sup> , сахарный диабет <sup>1,5</sup> , ухудшение течения уже имеющегося сахарного диабета                   | Метаболический синдром <sup>29</sup>                                                                   |                                               |  |
| Психические нарушения                |                                                                                                                                                                                                                                                                      | Необычные и кошмарные сновидения, суицидальные намерения и суицидальное поведение <sup>20</sup>                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                     | Сомнамбулизм и связанные с ним явления, такие как речь во сне и расстройство пищевого поведения во сне |                                               |  |
| Нарушения со стороны нервной системы | Головокружение <sup>4,16</sup> , сонливость <sup>2,16</sup> , головная боль, ЭПС <sup>1,21</sup>                                                                                                                                                                     | Дизартрия                                                                                                                                                                                                                                                           | Судороги <sup>1</sup> , синдром беспокойных ног, поздняя дискинезия <sup>1,5</sup> , обморок <sup>4,16</sup> , спутанность сознания |                                                                                                        |                                               |  |
| Нарушения со стороны органа зрения   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | Нечеткость зрения                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                     |                                                                                                        |                                               |  |

|                                                                                |                |                                                                                                                                                      |                                                                                    |                                                         |                                                                               |                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения со стороны сердца                                                    |                | Тахикардия <sup>4</sup> , сердцебиение <sup>23</sup>                                                                                                 | Удлинение интервала QT <sup>1,12,18</sup><br>брадикардия <sup>32</sup>             |                                                         |                                                                               | Кардиомиопатия и миокардит                                                                                                                                                                      |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   |                | Ортостатическая гипотензия <sup>4,16</sup>                                                                                                           |                                                                                    | Венозная тромбоэмболия <sup>1</sup>                     |                                                                               | Инсульт <sup>33</sup>                                                                                                                                                                           |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |                | Одышка <sup>23</sup>                                                                                                                                 | Ринит                                                                              |                                                         |                                                                               |                                                                                                                                                                                                 |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | Сухость во рту | Запор, диспепсия, рвота <sup>25</sup>                                                                                                                | Дисфагия <sup>7</sup>                                                              | Панкреатит <sup>1</sup> , кишечная непроходимость/илеус |                                                                               |                                                                                                                                                                                                 |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                             |                | Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови <sup>3</sup> , повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) <sup>3</sup> | Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови <sup>3</sup> | Желтуха <sup>5</sup> , гепатит                          |                                                                               |                                                                                                                                                                                                 |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   |                |                                                                                                                                                      |                                                                                    |                                                         | Ангионевротический отек <sup>5</sup> , синдром Стивенса-Джонсона <sup>5</sup> | Токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема, острый генерализованный экзантематозный пустулез, кожная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), кожный васкулит |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани                |                |                                                                                                                                                      |                                                                                    |                                                         | Рабдомиолиз                                                                   |                                                                                                                                                                                                 |

|                                                              |                                              |                                                                    |                        |                                                                                |  |                                              |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------|
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей             |                                              |                                                                    | Задержка мочи          |                                                                                |  |                                              |
| Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния  |                                              |                                                                    |                        |                                                                                |  | Синдром отмены у новорожденных <sup>31</sup> |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез |                                              |                                                                    | Сексуальная дисфункция | Приапизм, галакторея, набухание молочных желез, нарушение менструального цикла |  |                                              |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                   | Симптомы отмены (абстиненции) <sup>1,9</sup> | Легкая астения, периферические отеки, раздражительность, лихорадка |                        | Злокачественный нейролептический синдром <sup>1</sup> , гипотермия             |  |                                              |
| Лабораторные и инструментальные данные                       |                                              |                                                                    |                        | Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в крови <sup>14</sup>            |  |                                              |

1. См. раздел 4.4.
2. Сонливость обычно может возникать в течение первых 2-х недель после начала терапии и, как правило, разрешается на фоне продолжающегося приема кветиапина.
3. У некоторых пациентов, получавших кветиапин, отмечалось бессимптомное повышение (> 3 раза от верхней границы нормы при определении в любое время) активности трансаминаз (АСТ, АЛТ) или ГГТ в сыворотке крови, как правило, обратимое на фоне продолжающегося приема кветиапина.
4. Как и другие антипсихотические препараты с  $\alpha_1$ -адреноблокирующим действием, кветиапин может часто вызывать ортостатическую гипотензию, которая сопровождается головокружением, тахикардией, в некоторых случаях – обмороком, особенно в начале терапии при титровании дозы (см. раздел 4.4).
5. Частота данных нежелательных реакций приведена на основании результатов пострегистрационного наблюдения.
6. Концентрация глюкозы в крови натощак  $\geq 126$  мг/дл ( $\geq 7,0$  ммоль/л) или постприандиальной концентрации глюкозы  $\geq 200$  мг/дл ( $\geq 11,1$  ммоль/л) хотя бы

однократно.

7. Более высокая частота дисфагии на фоне кветиапина по сравнению с плацебо была отмечена только в клинических исследованиях у пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства.
8. Повышение исходной массы тела  $> 7\%$ . В основном, возникает в первые недели терапии у взрослых.
9. При изучении синдрома отмены в краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследованиях кветиапина в режиме монотерапии были отмечены следующие симптомы: бессонница, тошнота, головная боль, диарея, рвота, головокружение и раздражительность. Частота синдрома отмены существенно снижалась через 1 неделю после прекращения приема препарата.
10. Повышение концентрации триглицеридов  $\geq 200$  мг/дл ( $\geq 2,258$  ммоль/л) у пациентов  $\geq 18$  лет или  $\geq 150$  мг/дл ( $\geq 1,694$  ммоль/л) у пациентов  $< 18$  лет хотя бы однократно.
11. Повышение концентрации общего холестерина  $\geq 240$  мг/дл ( $\geq 6,2064$  ммоль/л) у пациентов  $\geq 18$  лет или  $\geq 200$  мг/дл ( $\geq 5,172$  ммоль/л) у пациентов  $< 18$  лет хотя бы однократно. Очень часто наблюдалось повышение концентрации холестерина ЛПНП  $\geq 30$  мг/дл ( $\geq 0,769$  ммоль/л). Среднее значение данного изменения у этих пациентов составило 41,7 мг/дл ( $\geq 1,07$  ммоль/л).
12. См. выше.
13. Количество тромбоцитов  $\leq 100 \times 10^9$ /л хотя бы однократно в любое время.
14. По данным сообщений о нежелательных явлениях повышения активности КФК, не ассоциированного со злокачественным нейролептическим синдромом, в клинических исследованиях.
15. Повышение концентрации пролактина у пациентов  $\geq 18$  лет:  $> 20$  мкг/л ( $> 869,56$  пмоль/л) у мужчин;  $> 30$  мкг/л ( $> 1304,34$  пмоль/л) у женщин при определении в любой момент.
16. Может приводить к падениям.
17. Снижение концентрации холестерина ЛПВП  $< 40$  мг/дл (1,025 ммоль/л) у мужчин и  $< 50$  мг/дл (1,282 ммоль/л) у женщин при определении в любой момент.
18. Частота изменения интервала QTc от  $< 450$  мсек до  $\geq 450$  мсек с удлинением  $\geq 30$  мсек. В плацебо-контролируемых исследованиях кветиапина среднее изменение интервала QTc до клинически значимого уровня и частота этого изменения в группе кветиапина и группе плацебо не различались.



19. Изменение от  $> 132$  ммоль/л до  $\leq 132$  ммоль/л хотя бы однократно.
20. Случаи суицидальных намерений и суицидального поведения были отмечены во время терапии кветиапином или вскоре после ее прекращения (см. раздел 4.4).
21. См. раздел 5.1.
22. Снижение концентрации гемоглобина  $\leq 13$  г/дл (8,07 ммоль/л) у мужчин и  $\leq 12$  г/дл (7,45 ммоль/л) у женщин хотя бы однократно отмечалось у 11 % пациентов на фоне приема кветиапина во всех клинических исследованиях, включая длительную терапию в открытом периоде. У этих пациентов среднее максимальное снижение концентрации гемоглобина в любой момент исследования составило -1,50 г/дл.
23. Данные явления часто отмечали на фоне тахикардии, головокружения, ортостатической гипотензии и/или сопутствующей патологии сердечно-сосудистой или дыхательной системы.
24. На основании потенциально клинически значимых отклонений от нормальных исходных значений, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменения концентрации общего Т4, свободного Т4, общего Т3, свободного Т3 до значений  $< 0,8$  от нижней границы нормы (пмоль/л) и повышение концентрации ТТГ  $> 5$  мМЕд/л при определении в любое время.
25. На основании повышенной частоты возникновения рвоты у пожилых пациентов (в возрасте  $\geq 65$  лет).
26. На основании изменения количества нейтрофилов от  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л от исходных значений до  $< 0,5 \times 10^9$ /л в любой момент во время терапии и пациентов с тяжелой нейтропенией ( $< 0,5 \times 10^9$ /л) и инфекцией во всех клинических исследованиях кветиапина (см. раздел 4.4).
27. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормальных значений, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменение количества эозинофилов  $> 1 \times 10^9$ /л при определении в любое время.
28. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходно нормальных значений, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменение количества лейкоцитов  $\leq 3 \times 10^9$ /л при определении в любое время.
29. На основании сообщений о нежелательных явлениях «метаболический синдром» во всех клинических исследованиях кветиапина.
30. У некоторых пациентов в клинических исследованиях отмечалось ухудшение более чем

одного метаболического показателя, таких как масса тела, концентрация глюкозы в крови и показатели липидного обмена (см. раздел 4.4).

31. См. раздел 4.6.

32. Может развиваться в момент или вскоре после начала терапии и сопровождаться гипотензией и/или обмороком. Частота указана на основании сообщений о развитии брадикардии и связанных нежелательных явлений во всех клинических исследованиях кветиапина.

33. На основании результатов одного ретроспективного нерандомизированного эпидемиологического исследования.

Удлинение интервала QT, желудочковая аритмия, внезапная смерть, остановка сердца и двунаправленная желудочковая тахикардия считаются нежелательными реакциями, присущими нейролептикам.

Тяжелые кожные нежелательные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром были зарегистрированы на фоне терапии кветиапином.

## Дети

У детей и подростков возможны те же нежелательные реакции, что и у взрослых пациентов (описаны выше). В таблице 2 приведены нежелательные реакции, которые возникают чаще у детей и подростков в возрасте 10–17 лет, чем у взрослых пациентов, а также нежелательные реакции, которые не были выявлены у взрослых пациентов.

**Таблица 2. Нежелательные реакции при терапии кветиапином, которые отмечались у детей и подростков чаще, чем у взрослых, а также нежелательные реакции, которые не были выявлены у взрослых пациентов**

Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ).

| Системно-органный класс         | Очень часто                                    | Часто |
|---------------------------------|------------------------------------------------|-------|
| Эндокринные нарушения           | Повышение концентрации пролактина <sup>1</sup> |       |
| Нарушения метаболизма и питания | Повышение аппетита                             |       |

|                                                                                |                                               |                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | ЭПС <sup>3</sup>                              | Обморок                        |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | Повышение артериального давления <sup>2</sup> |                                |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |                                               | Ринит                          |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | Рвота                                         |                                |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                                     |                                               | Раздражительность <sup>3</sup> |

1. Повышение концентрации пролактина у пациентов < 18 лет: > 20 мкг/л ( $\geq 869,56$  пмоль/л) у мужчин; > 26 мкг/л ( $\geq 1130,428$  пмоль/л) у женщин при определении в любой момент. Повышение концентрации пролактина > 100 мкг/л отмечалось менее чем у 1 % пациентов.
2. На основании изменений выше клинически значимых границ (на основании адаптированных критериев Национального Института Здравоохранения, NIH) или повышение систолического артериального давления > 20 мм рт. ст. или диастолического артериального давления > 10 мм рт. ст. при измерении в любое время в двух краткосрочных (3–6 недель) плацебо-контролируемых исследованиях у детей и подростков.
3. Примечание: частота соответствует частоте, наблюдаемой у взрослых пациентов, но может иметь различные клинические последствия у детей и подростков по сравнению со взрослыми пациентами.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

*Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

#### 4.9. Передозировка

##### Симптомы

Сообщалось о летальном исходе при приеме 13,6 г кветиапина у пациента, участвовавшего в клиническом исследовании, а также о летальном исходе после приема 6 г кветиапина при пострегистрационном изучении препарата. В то же время, описан случай приема кветиапина в дозе, превышающей 30 г, без летального исхода.

Симптомы, отмеченные при передозировке, в основном, были следствием усиления известных фармакологических эффектов препарата, таких как сонливость и седация, тахикардия, снижение артериального давления и антихолинергические эффекты. Передозировка может приводить к увеличению интервала QT, судорогам, эпилептическому статусу, рабдомиолизу, угнетению дыхания, задержке мочи, спутанности сознания, бреду и/или возбуждению, коме и смерти. У пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе риск развития нежелательных реакций при передозировке может увеличиваться (см. раздел 4.4).

##### Лечение

Специфических антидотов кветиапина нет. В случаях тяжелой интоксикации следует помнить о возможности передозировки нескольких лекарственных препаратов. Рекомендуется проводить интенсивную терапию, направленную на поддержание функции дыхания и сердечно-сосудистой системы, обеспечение адекватной оксигенации и вентиляции. Опубликованы сообщения о разрешении делирия, возбуждения и явного антихолинергического синдрома после внутривенного введения физостигмина (в дозе 1–2 мг) под постоянным контролем ЭКГ. Такой подход не рекомендован в качестве стандартного лечения из-за потенциального негативного влияния физостигмина на внутрисердечную проводимость. Физостигмин можно применять при отсутствии отклонений на ЭКГ. Не следует применять физостигмин при аритмиях, блокадах любой степени или расширении комплекса QRS.

Промывание желудка в течение 1 часа после передозировки (после интубации, если пациент без сознания) и применение активированного угля и слабительных средств может способствовать выведению неабсорбированного кветиапина, однако эффективность этих мер не изучена.

В случае возникновения рефрактерной артериальной гипотензии при передозировке кветиапина лечение следует осуществлять путем внутривенного введения жидкости и/или

симпатомиметических препаратов (не следует назначать эпинефрин и допамин, поскольку стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов может вызвать усиление снижения артериального давления на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов кветиапином).

Пристальное медицинское наблюдение следует продолжать до улучшения состояния пациента.

В случае передозировки кветиапина пролонгированного действия наблюдаются отсроченные пик угнетения сознания и пик тахикардии, а также более длительное восстановление по сравнению с передозировкой кветиапина обычного высвобождения.

Передозировка препарата Сероквель Пролонг может привести к формированию безоара желудка, для дальнейшей тактики ведения пациента рекомендуется соответствующая диагностическая визуализация. Обычное промывание желудка для удаления безоара может быть неэффективно ввиду камедеподобной липкой консистенции массы. Эндоскопическое удаление фармакобезоара было успешно выполнено во многих случаях.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; антипсихотические средства; диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины.

Код АТХ: N05AH04

#### Механизм действия

Кветиапин является атипичным антипсихотическим препаратом. Кветиапин и его активный метаболит N-дезалкилкетиапин (норкетиапин) взаимодействуют с широким спектром нейротрансмиттерных рецепторов головного мозга. Кветиапин и N-дезалкилкетиапин проявляют высокое сродство к 5HT<sub>2</sub>-серотониновым рецепторам и D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-дофаминовым рецепторам головного мозга. Антагонизм к указанным рецепторам в сочетании с более высокой селективностью к 5HT<sub>2</sub>-серотониновым рецепторам, чем к D<sub>2</sub>-дофаминовым рецепторам, обуславливает клинические антипсихотические свойства препарата Сероквель Пролонг и низкую частоту развития экстрапирамидных нежелательных реакций. Кветиапин не обладает сродством к переносчику норадреналина и обладает низким сродством к 5HT<sub>1A</sub>-серотониновым рецепторам, в то время как N-дезалкилкетиапин проявляет к ним высокое сродство. Ингибирование переносчика норадреналина и частичный агонизм в

отношении 5HT<sub>1A</sub>-серотониновых рецепторов, проявляемые N-дезалкилкветиапином, могут обуславливать антидепрессивное действие препарата Сероквель Пролонг. Кветиапин и N-дезалкилкветиапин обладают высоким сродством к гистаминовым и α<sub>1</sub>-адренорецепторам и умеренным сродством по отношению к α<sub>2</sub>-адренорецепторам. Кроме того, кветиапин не обладает или обладает низким сродством к мускариновым рецепторам, в то время как N-дезалкилкветиапин проявляет умеренное или высокое сродство к нескольким подтипам мускариновых рецепторов, с которыми могут быть связаны антихолинергические (мускариноподобные) эффекты.

#### Фармакодинамические эффекты

В стандартных тестах у животных кветиапин проявляет антипсихотическую активность.

Удельный вклад метаболита N-дезалкилкветиапина в фармакологическую активность кветиапина не установлен.

Результаты изучения ЭПС у животных выявили, что кветиапин вызывает слабую каталепсию в дозах, эффективно блокирующих D<sub>2</sub>-рецепторы. Кветиапин вызывает селективное уменьшение активности мезолимбических A10-дофаминергических нейронов в сравнении с A9-нигростриатными нейронами, вовлеченными в моторную функцию.

#### Клиническая эффективность и безопасность

В краткосрочном (9-недельном) исследовании у пациентов без деменции в возрасте от 66 до 89 лет (19 % пациентов были старше 75 лет) с большим депрессивным расстройством препарат Сероквель Пролонг в дозах от 50 мг до 300 мг в сутки (дозу подбирали с учетом переносимости и клинического ответа, средняя суточная доза препарата составила 160 мг) уменьшал выраженность симптомов депрессии по шкале MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга) (среднеквадратичное изменение -7,54) по сравнению с плацебо. За исключением частоты ЭПС, переносимость препарата Сероквель Пролонг при приеме один раз в сутки у пожилых пациентов была сопоставима с переносимостью у пациентов в возрасте 18–65 лет.

Частота ЭПС и увеличения массы тела у стабильных пациентов с шизофренией не возрастает при длительной терапии препаратом Сероквель Пролонг.

В исследованиях большого депрессивного расстройства по критериям DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.) – Справочник по диагностике и статистике психических расстройств, 4-е издание) не наблюдали повышения риска суицидального поведения и суицидального мышления при приеме препарата Сероквель Пролонг по

сравнению с плацебо.

В двух краткосрочных (6-ти недельных) исследованиях комбинированной терапии депрессивного эпизода препаратом Сероквель Пролонг в дозе 150 мг/сут. и 300 мг/сут. с амитриптилином, бупропионом, циталопрамом, дулоксетином, эсциталопрамом, флуоксетином, пароксетином, сертралином или венлафаксином у пациентов с субоптимальным ответом на монотерапию антидепрессантом показано улучшение симптомов депрессии по шкале MADRS (среднеквадратичное изменение 2-3,3 балла) по сравнению с монотерапией антидепрессантом.

## 5.2 Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

Кветиапин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта.

### Распределение

Максимальная концентрация кветиапина и N-дезалкилкветиапина в плазме крови достигается приблизительно через 6 часов после приема препарата Сероквель Пролонг. Равновесная молярная концентрация активного метаболита N-дезалкилкветиапина составляет 35 % от таковой кветиапина.

Фармакокинетика кветиапина и N-дезалкилкветиапина линейная и носит дозозависимый характер при приеме препарата Сероквель Пролонг в дозе до 800 мг один раз в сутки.

При приеме препарата Сероквель Пролонг один раз в сутки в дозе, эквивалентной суточной дозе препарата Сероквель, принимаемой за два приема, наблюдали сходные значения AUC, но максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ) была на 13 % меньше. Величина AUC метаболита N-дезалкилкветиапина была на 18 % меньше.

Исследования влияния приема пищи на биодоступность кветиапина показали, что прием пищи с высоким содержанием жиров приводит к статистически значимому увеличению  $C_{max}$  и AUC для препарата Сероквель Пролонг – приблизительно на 50 % и 20 %, соответственно. Прием пищи с низким содержанием жиров не оказывал значимого влияния на  $C_{max}$  и AUC кветиапина. Рекомендуется принимать препарат Сероквель Пролонг один раз в сутки отдельно от еды.

Приблизительно 83 % кветиапина связывается с белками плазмы крови.

### Биотрансформация

Установлено, что CYP3A4 является ключевым изоферментом метаболизма кветиапина,



опосредованного цитохромом P450. N-дезалкилкветиапин образуется с участием изофермента CYP3A4.

Кветиапин и некоторые его метаболиты (включая N-дезалкилкветиапин) обладают слабой ингибирующей активностью по отношению к изоферментам цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, но только при концентрации, в 5–50 раз превышающей концентрации, наблюдаемые при обычно используемой эффективной дозе 300–800 мг/сут.

Основываясь на результатах *in vitro*, не следует ожидать, что одновременное применение кветиапина с другими препаратами приведет к клинически выраженному ингибированию метаболизма других лекарственных средств, опосредованного цитохромом P450.

### Элиминация

Период полувыведения кветиапина и N-дезалкилкветиапина составляет около 7 и 12 часов, соответственно. В среднем менее 5 % молярной дозы фракции свободного кветиапина и N-дезалкилкветиапина плазмы выводятся с мочой. Приблизительно 73 % кветиапина выводится с мочой и 21 % с фекалиями. Кветиапин активно метаболизируется в печени, менее 5 % кветиапина не подвергается метаболизму и выводится в неизмененном виде почками или с фекалиями.

### Особые группы пациентов

#### *Пол*

Различий фармакокинетических показателей у мужчин и женщин не наблюдается.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Средний клиренс кветиапина у пожилых пациентов на 30–50 % меньше, чем у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет.

#### *Почечная недостаточность*

Средний плазменный клиренс кветиапина снижается приблизительно на 25 % у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), но индивидуальные показатели клиренса находятся в пределах значений, выявленных у здоровых добровольцев.

#### *Печеночная недостаточность*

У пациентов с печеночной недостаточностью (компенсированный алкогольный цирроз) средний плазменный клиренс кветиапина снижен приблизительно на 25 %. Поскольку кветиапин интенсивно метаболизируется в печени, у пациентов с печеночной недостаточностью возможно повышение плазменной концентрации кветиапина, что требует



коррекции дозы.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сероквель Пролонг, 50 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

*Ядро таблетки*

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия цитрата дигидрат

Гипромеллоза (2208)

Магния стеарат

*Пленочная оболочка таблетки*

Гипромеллоза (2910)

Макрогол 400

Титана диоксид E171

Краситель железа оксид красный E172

Краситель железа оксид желтый E172

Сероквель Пролонг, 150 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

*Ядро таблетки*

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия цитрата дигидрат

Гипромеллоза (2208)

Магния стеарат

*Пленочная оболочка таблетки*

Гипромеллоза (2910)

Макрогол 400

Титана диоксид E171

Сероквель Пролонг, 200 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

*Ядро таблетки*

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия цитрата дигидрат

Гипромеллоза (2208)

Магния стеарат

*Пленочная оболочка таблетки*

Гипромеллоза (2910)

Макрогол 400

Титана диоксид E171

Краситель железа оксид желтый E172

Сероквель Пролонг, 300 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

*Ядро таблетки*

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия цитрата дигидрат

Гипромеллоза (2208)

Магния стеарат

*Пленочная оболочка таблетки*

Гипромеллоза (2910)

Макрогол 400

Титана диоксид E171

Краситель железа оксид желтый E172

Сероквель Пролонг, 400 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

*Ядро таблетки*

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия цитрата дигидрат

Гипромеллоза (2208)

Магния стеарат

*Пленочная оболочка таблетки*

Гипромеллоза (2910)

Макрогол 400

Титана диоксид E171

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

При температуре не выше 30 °C.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 таблеток в Ал/ПВХ/ПТФХЭ блистере, по 6 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

## **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом**

Нет особых требований к утилизации.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Германия / Germany

ЧЕПЛАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ / CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Цигельхоф 24, 17489 Грайфсвальд, Германия / Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Germany

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза**

Претензии потребителей направлять по адресу:

*Российская Федерация*

ООО «ФАРМАГЕЙТ»

127322, г. Москва, ул. Яблочкова, д. 23-2-20

Тел.: +7 (495) 991 91 71

email: [farmageit@mail.ru](mailto:farmageit@mail.ru)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(006094)-(РГ-RU)

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации: 01 июля 2024 г.

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Сероквель Пролонг доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>