Сероквель Пролонг



Код АТХ:

- N05AH04

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Кветиапин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "XR 50" на одной стороне.

	1 таб.
кветиапина фумарат	57.56 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 125.72 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 125.72 мг, натрия цитрата дигидрат - 36 мг, гипромеллоза (2208) - 150 мг, магния стеарат - 5 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (2910) - 7.35 мг, макрогол 400 - 2.21 мг, титана диоксид (E171) - 2.72 мг, краситель железа оксид красный (E172) - 110 мкг, краситель железа оксид желтый (E172) - 110 мкг.

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "XR 150" на одной стороне.

	1 таб.
кветиапина фумарат	172.69 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	150 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 74.65 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 74.65 мг, натрия цитрата дигидрат - 71.88 мг, гипромеллоза (2208) - 172.5 мг, магния стеарат - 8.63 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (2910) - 9.01 мг, макрогол 400 - 1.8 мг, титана диоксид (E171) - 3.6 мг.

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "XR 200" на одной стороне.

	1 таб.
кветиапина фумарат	230.26 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	200 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 52.87 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 52.87 мг, натрия цитрата дигидрат - 75 мг, гипромеллоза (2208) - 180 мг, магния стеарат - 9 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (2910) - 8.82 мг, макрогол 400 - 2.65 мг, титана диоксид (E171) - 2.37 мг, краситель железа оксид желтый (E172) - 260 мкг.

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "XR 300" на одной стороне.

	1 таб.
кветиапина фумарат	345.38 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	300 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 49.31 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 49.31 мг, натрия цитрата дигидрат - 100 мг, гипромеллоза (2208) - 240 мг, магния стеарат - 16 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (2910) - 11.77 мг, макрогол 400 - 3.53 мг, титана диоксид (E171) - 4.66 мг, краситель железа оксид желтый (E172) - 40 мкг.

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "XR 400" на одной стороне.

	1 таб.
кветиапина фумарат	460.5 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	400 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 15.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 15.6 мг, натрия цитрата дигидрат - 100 мг, гипромеллоза (2208) - 261 мг, магния стеарат - 17.4 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (2910) - 13.63 мг, макрогол 400 - 2.73 мг, титана диоксид (E171) - 5.45 мг.

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Нейротропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Атипичный антипсихотический препарат (нейролептик). Кветиапин и его активный метаболит N-дезалкилкветиапин взаимодействуют с нейротрансмиттерными рецепторами головного мозга. Кветиапин и N-дезалкилкветиапин проявляют высокое сродство к серотониновым рецепторам типа 5-HT_2- и допаминовым D_1-и D_2- рецепторам головного мозга. Более высокая селективность к серотониновым 5-HT_2-рецепторам, чем к допаминовым D_2-рецепторам, обуславливает основные клинические антипсихотические свойства препарата Сероквель Пролонг и низкую частоту развития экстрапирамидных побочных эффектов. Кроме того, N-дезалкилкветиапин проявляет высокое сродство к переносчику норадреналина. Кветиапин и N-дезалкилкветиапин обладают высоким сродством к гистаминовым и α_1-адренорецепторам и меньшим сродством по отношению к α_2-адренорецепторам и серотониновым $5HT_1$-рецепторам. Кветиапин не проявляет заметного сродства к м-холинорецепторам и бензодиазепиновым рецепторам.

В стандартных тестах у животных кветиапин проявляет антипсихотическую активность.

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

Результаты изучения экстрапирамидных симптомов у животных выявили, что кветиапин вызывает слабую каталепсию в дозах, эффективно блокирующих допаминовые D_2-рецепторы. Кветиапин вызывает селективное уменьшение активности мезолимбических А10-допаминергических нейронов в сравнении с А9-нигростриатными нейронами, вовлеченными в моторную функцию.

Сероквель Пролонг хорошо переносится при приеме в рекомендованных дозах, в т.ч. пациентами пожилого возраста.

У пациентов возрастной группы от 66 до 89 лет с деменцией Сероквель Пролонг в дозах от 50 мг до 300 мг/сут уменьшает симптомы депрессии.

Частота экстрапирамидных симптомов и увеличения массы тела у пациентов со стабильным течением шизофрении 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-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 (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберг) (среднеквадратичное изменение 2-3.3 балла) по сравнению с монотерапией антидепрессантом.

Фармакокинетика

Всасывание

Кветиапин хорошо всасывается из ЖКТ. C_{max} кветиапина и N-дезалкилкветиапина в плазме крови достигается приблизительно через 6 ч 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 1 раз/сут.

При приеме препарата Сероквель Пролонг 1 раз/сут в дозе, эквивалентной суточной дозе препарата Сероквель, принимаемой в 2 приема, наблюдались сходные значения AUC, но 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} в плазме крови и AUC кветиапина. Рекомендуется принимать Сероквель Пролонг 1 раз/сут отдельно от еды.

Распределение

Связывание кветиапина с белками плазмы составляет приблизительно 83%.

Метаболизм

Метаболизм кветиапина опосредован изоферментами системы цитохрома P450, ключевым из которых является CYP3A4. N-дезалкилкветиапин образуется с участием изофермента CYP3A4.

Кветиапин и некоторые его метаболиты (включая N-дезалкилкветиапин) обладают слабой ингибирующей активностью по отношению к изоферментам CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4, но только при концентрации, которая 5-50 раз превышает концентрации, наблюдаемые при обычной 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 изоферментами системы цитохрома P450.

Выведение

$T_{1/2}$ кветиапина и N-дезалкилкветиапина составляет около 7 ч и 12 ч 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 калом. Кветиапин активно метаболизируется в печени, менее 5% кветиапина не подвергается метаболизму и выводится в неизмененном виде почками или с калом.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Различий фармакокинетических показателей у мужчин и женщин не наблюдается.

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

Средний плазменный клиренс кветиапина снижается приблизительно на 25% у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин/1.73м^2), но индивидуальные показатели клиренса находятся в пределах значений, выявленных у здоровых добровольцев.

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.

Показания к применению:

Шизофрения, включая:

— профилактику рецидивов у стабильных пациентов.

Биполярные расстройства, включая:

— умеренные и тяжелые маниакальные эпизоды в структуре биполярного расстройства;

— тяжелые эпизоды депрессии в структуре биполярного расстройства;

— профилактику рецидивов биполярных расстройств у пациентов с предшествующей эффективной терапией кветиапином маниакальных или депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства.

Депрессивный эпизод:

— комбинированная терапия при субоптимальном ответе на монотерапию антидепрессантом.

Относится к болезням:

- Биполярное расстройство
- Депрессия

Противопоказания:

— дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция и непереносимость галактозы;

— совместное применение с ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450, такими как противогрибковые препараты группы азолов, эритромицин, кларитромицин и нефазодон, а также ингибиторы протеаз;

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Несмотря на то, что эффективность и безопасность препарата Сероквель Пролонг у детей и подростков в возрасте 10-17 лет изучалась в клинических исследованиях, применение препарата Сероквель Пролонг у пациентов в возрасте до 18 лет не показано.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями или другими состояниями, предрасполагающими к артериальной гипотензии, у пациентов пожилого возраста, при печеночной недостаточности, при судорожных припадках в анамнезе, риске развития инсульта и аспирационной пневмонии.

Способ применения и дозы:

Сероквель Пролонг следует принимать 1 раз/сут натощак (как минимум за 1 ч до приема пищи). Таблетки необходимо проглатывать целиком, не разделять, не разжевывать и не разламывать.

Взрослым при *лечении шизофрении, умеренных и тяжелых маниакальных эпизодов в структуре биполярного расстройства* препарат следует принимать не менее чем за 1 ч до приема пищи. Суточная доза для первых 2 суток терапии составляет: 1 сутки – 300 мг, 2 сутки – 600 мг. Рекомендованная суточная доза составляет 600 мг и при необходимости может быть увеличена до 800 мг/сут. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости, доза может варьировать в пределах от 400 до 800 мг/сут. Для поддерживающей терапии при шизофрении не требуется коррекции дозы после купирования обострения.

При лечении эпизодов депрессии в структуре биполярного расстройства Сероквель Пролонг следует принимать перед сном. Суточная доза для первых 4 суток терапии составляет: 1 сутки – 50 мг, 2 сутки – 100 мг, 3 сутки – 200 мг, 4 сутки – 300 мг. Рекомендованная суточная доза составляет 300 мг. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости доза может быть увеличена до 600 мг. Преимущества применения препарата Сероквель Пролонг в суточной дозе 600 мг, по сравнению с 300 мг, не выявлено. Сероквель Пролонг в дозе, превышающей 300 мг, должен назначать врач, имеющий опыт терапии биполярных расстройств.

Для профилактики рецидивов биполярных расстройств у пациентов с предшествующей эффективной терапией кветиапином маниакальных или депрессивных эпизодов в структуре биполярного расстройства лечение препаратом Сероквель Пролонг следует продолжать терапию в такой же суточной дозе, как и в начале терапии. Сероквель Пролонг следует принимать перед сном. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной переносимости доза может варьировать в пределах от 300 до 800 мг/сут. Для поддерживающей терапии рекомендуется использовать минимальную эффективную дозу препарата Сероквель Пролонг.

При комбинированной терапии депрессивного эпизода при субоптимальном ответе на монотерапию антидепрессантом Сероквель Пролонг следует принимать перед сном. Препарат следует применять в минимальной эффективной дозе, начиная терапию с 50 мг/сут. Суточная доза составляет: 1 и 2 сутки - 50 мг, 3 и 4 сутки - 150 мг. Увеличение дозы со 150 мг/сут до 300 мг/сут должно основываться на индивидуальной оценке состояния пациента. При применении препарата в высоких дозах повышается риск возникновения нежелательных реакций.

При переводе с приема препарата Сероквель на Сероквель Пролонг: для удобства приема пациенты, в настоящий момент получающие дробную терапию препаратом Сероквель, могут быть переведены на прием препарата Сероквель Пролонг 1 раз/сут в дозе, эквивалентной общей суточной дозе препарата Сероквель. В отдельных случаях может понадобиться коррекция дозы.

У **пациентов пожилого возраста** Сероквель Пролонг (также как и другие нейролептики) следует применять с осторожностью, особенно в начале терапии. Подбор эффективной дозы препарата Сероквель Пролонг у таких пациентов 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 молодыми пациентами. У пожилых пациентов начальная доза препарата Сероквель Пролонг составляет 50 мг/сут. Дозу можно увеличивать на 50 мг/сут до достижения эффективной дозы, зависящей от клинического ответа и переносимости препарата отдельным пациентом.

У пациентов пожилого возраста с *депрессивным эпизодом* суточная доза для первых 3 сут терапии составляет 50 мг/сут с увеличением до 100 мг/сут на 4 сут и до 150 мг/сут на 8 сут. Препарат следует применять в минимальной эффективной дозе, начиная терапию с 50 мг/сут. В случае необходимости дозу препарата можно увеличить до 300 мг/сут, но не ранее 22 дня терапии.

Для **пациентов с почечной недостаточностью** коррекция дозы не требуется.

Пациентам с печеночной недостаточностью Сероквель Пролонг следует назначать с осторожностью, особенно в начале терапии, т.к. кветиапин интенсивно метаболизируется в печени. Рекомендуется начинать терапию препаратом Сероквель Пролонг с дозы 50 мг/сут и увеличивать дозу ежедневно на 50 мг до достижения эффективной дозы.

Побочное действие:

Наиболее часто: сонливость, головокружение, сухость во рту, незначительно выраженная астения, запор, тахикардия, ортостатическая гипотензия и диспепсия.

Прием препарата Сероквель, как и других антипсихотических препаратов, может сопровождаться увеличением массы тела, обмороками, развитием ЗНС, лейкопении, нейтропении и периферических отеков.

Частота побочных реакций приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000), неуточненная частота.

Очень часто (≥1/10)	
Со стороны ЦНС	головокружение[3,15], сонливость[1,15], головная боль
Со стороны пищеварительной системы	сухость во рту
Общие расстройства	синдром отмены[9]
Изменения лабораторных показателей	повышение концентрации триглицеридов[10], общего холестерина (главным образом, холестерина ЛПНП)[11] , снижение концентрации холестерина ЛПВП[16] , увеличение массы тела[8], снижение концентрации гемоглобина[21]
Часто (≥1/100, <1/10)	
Со стороны системы кроветворения	лейкопения
Со стороны ЦНС	дизартрия, необычные и кошмарные сновидения, обморок[3,15], экстрапирамидные симптомы, повышение аппетита, суицидальные мысли и поведение
Со стороны сердечно-сосудистой системы	тахикардия[3], ощущение сердцебиения[17], ортостатическая гипотензия[3, 15]
Со стороны органа зрения	нечеткость зрения
Со стороны дыхательной системы	ринит, одышка[17]
Со стороны пищеварительной системы	запор, диспепсия, рвота[19]
Общие расстройства	незначительно выраженная астения, раздражительность, периферические отеки, лихорадка
Изменения лабораторных показателей	повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ)[2] в сыворотке, снижение количества нейтрофилов[20], гипергликемия[6] повышение концентрации пролактина в сыворотке крови[14], снижение концентрации общего и свободного Т4[18] в крови, снижение концентрации общего

	Т3[18] в крови, повышение концентрации ТТГ[18] в крови
Нечасто (≥1/1000, <1/100)	
Со стороны системы кроветворения	эозинофилия
Со стороны иммунной системы	реакции повышенной чувствительности
Со стороны ЦНС	судороги, синдром "беспокойных ног", поздняя дискинезия[5]
Со стороны пищеварительной системы	дисфагия[7]
Изменения лабораторных показателей	повышение активности ГГТ в сыворотке[2], тромбоцитопения[12], удлинение интервала QT, снижение концентрации свободного Т3 в крови[18]
Редко (≥1/10 000, <1/1000)	
Со стороны сердечно-сосудистой системы	венозная тромбоэмболия
Со стороны пищеварительной системы	желтуха[5]
Со стороны репродуктивной системы	приапизм, галакторея
Со стороны ЦНС	сомнамбулизм и схожие явления
Общие расстройства	ЗНС, гипотермия
Изменения лабораторных показателей	повышение активности КФК в крови[13]
Очень редко (<1/10 000)	
Аллергические реакции	ангионевротический отек[5], анафилактические реакции[5]
Метаболические нарушения	сахарный диабет[4,5]
Со стороны пищеварительной системы	гепатит[5]
Дерматологические реакции	синдром Стивенса-Джонсона[5]
Неуточненная частота	
Со стороны системы кроветворения:	нейтропения

1. Сонливость обычно возникает в течение первых 2 недель после начала терапии и, как правило, разрешается на фоне продолжающегося приема препарата Сероквель Пролонг.

2. Возможно бессимптомное повышение активности АСТ, АЛТ и ГГТ в сыворотке крови, как правило, обратимое на фоне продолжающегося приема препарата Сероквель Пролонг.

3. Как и другие антипсихотические препараты и альфа$_{1}$-адреноблокаторы, Сероквель Пролонг часто вызывает ортостатическую гипотензию, которая сопровождается головокружением, тахикардией, в некоторых случаях – обмороком, особенно в начале терапии.

4. Отмечены очень редкие случаи декомпенсации сахарного диабета.

5. Оценка частоты данного побочного эффекта производилась на основании результатов постмаркетингового наблюдения применения препарата Сероквель.

6. Повышение концентрации глюкозы крови натощак ≥ 126 мг/дл (≥ 7 ммоль/л) или глюкозы крови после приема пищи ≥ 200 мг/дл (≥ 11.1 ммоль/л) хотя бы при однократном определении.

7. Более высокая частота дисфагии на фоне кветиапина по сравнению с плацебо была отмечена только у пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства.

8. Более 7% превышение первоначальной массы тела. В основном возникает в начале терапии.

9. При изучении синдрома отмены в краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследованиях препарата Сероквель 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 ≥ 200 мг/дл (≥ 2.258 ммоль/л) у пациентов ≥ 18 лет или ≥ 150 мг/дл (≥ 1.694 ммоль/л) у пациентов < 18 лет, хотя бы при однократном определении.

11. Повышение концентрации общего холестерина ≥ 240 мг/дл (≥ 6.2064 ммоль/л) у пациентов ≥ 18 лет или ≥ 200 мг/дл (≥ 5.172 ммоль/л) у пациентов < 18 лет, хотя бы при однократном определении. Очень часто отмечено повышение холестерина ЛПНП ≥ 30 мг/дл (≥ 0.769 ммоль/л), в среднем - 41,7 мг/дл (≥1.07 ммоль/л).

12. Снижение количества тромбоцитов ≤100 ×10^{9}/л, хотя бы при однократном определении.

13. Без связи с развитием ЗНС. По данным клинических исследований.

14. Повышение концентрации пролактина у пациентов ≥ 18 лет: > 20 мкг/л (≥ 869.56 пмоль/л) у мужчин; >30 мкг/л (≥ 1304.34 пмоль/л) у женщин.

15. Может приводить к падению.

16. Снижение концентрации холестерина ЛПВП < 40 мг/дл у мужчин и < 50 мг/дл у женщин.

17. Данные явления часто отмечали на фоне тахикардии, головокружения, ортостатической гипотензии и/или сопутствующей патологии сердечно-сосудистой или дыхательной системы.

18. На основании потенциально клинически значимых отклонений от исходного содержания, отмеченных во всех клинических исследованиях. Изменения концентрации общего тироксина (Т4), свободного Т4, общего трийодтиронина (Т3), свободного Т3 < 80% от нижней границы нормы (пмоль/л) при измерении в любое время. Изменение
концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) > 5 мМЕД/л при измерении в любое время.

19. На основании повышенной частоты возникновения рвоты у пожилых пациентов (возраст ≥ 65 лет).

20. В краткосрочных клинических исследованиях монотерапии кветиапином у пациентов с количеством нейтрофилов ≥1.5×10^9/л случаи нейтропении (количество
нейтрофилов <1.5×10^9/л) отмечены у 1.9% пациентов в группе кветиапина против 1.3% в группе плацебо. Снижение количества нейтрофилов ≥ 0.5, но <1.0×10^9/л отмечалось с частотой 0.2% в группе кветиапина и плацебо. Снижение количества нейтрофилов < 0.5×10^9 /л хотя бы при однократном определении отмечено у 0.21%
пациентов в группе кветиапина против 0% в группе плацебо.

21. Снижение концентрации гемоглобина ≤ 13 г/дл у мужчин и ≤12 г/дл у женщин, хотя бы при однократном определении, отмечалось у 11% пациентов на фоне
приема кветиапина во всех клинических исследованиях, включая длительную терапию. В краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях снижение концентрации гемоглобина ≤13 г/дл у мужчин и ≤12 г/дл у женщин, хотя бы при однократном определении, отмечалось у 8,3% пациентов.

Побочными эффектами, которые характерны для нейролептиков считаются: удлинение интервала QT, желудочковая аритмия, внезапная смерть, остановка сердца и двунаправленная желудочковая тахикардия.

Частота экстрапирамидных симптомов в краткосрочных клинических исследованиях при шизофрении и мании в структуре биполярного расстройства была сопоставима в группе кветиапина и плацебо (пациенты с шизофренией: 7.8% в группе кветиапина и 8% в группе плацебо; мании в структуре биполярного расстройства: 11.2% в группе кветиапина и 11.4% в группе плацебо).

Частота экстрапирамидных симптомов в краткосрочных клинических исследованиях при депрессии в структуре биполярного расстройства в группе кветиапина составила 8.9%, в группе плацебо – 3.8%. Частота экстрапирамидных симптомов в краткосрочных клинических исследованиях монотерапии при депрессивном эпизоде в группе препарата Сероквель Пролонг составила 5.4%, в группе плацебо - 3.2%, у пациентов пожилого возраста - 9% и 2.3% соответственно. При этом частота отдельных экстрапирамидных симптомов (таких как акатизия, экстрапирамидные расстройства, тремор, дискинезия, дистония, беспокойство, непроизвольные сокращения мышц, психомоторное возбуждение и мышечная ригидность), как правило, была низкой и не превышала 4% в каждой из терапевтических групп.

В долгосрочных клинических исследованиях кветиапина при шизофрении, биполярном расстройстве и депрессивном эпизоде частота экстрапирамидных симптомов была сопоставима в группах кветиапина и плацебо.

На фоне терапии кветиапином может отмечаться дозозависимое снижение концентрации гормонов щитовидной железы. Частота потенциально клинически значимых изменений концентрации гормонов щитовидной железы в краткосрочных клинических исследованиях для общего Т4 составила - 3.4% в группе кветиапина и 0.6% в группе плацебо; для свободного Т4 - 0.7% в группе кветиапина против 0.1% в группе плацебо; для общего Т3 - 0.54% в группе кветиапина против 0.0% в группе плацебо; для свободного Т3 - 0.2% в группе кветиапина против 0.0% в группе плацебо. Изменение концентрации ТТГ отмечено с частотой 3.2% в группе кветиапина и 2.7% в группе плацебо. В краткосрочных клинических исследованиях монотерапии частота потенциально клинически значимых изменений концентрации Т3 и ТТГ составила 0.0% в группе кветиапина и в группе плацебо; для Т4 и ТТГ составила 0.1% в группе кветиапина против 0.0% в группе плацебо. Данные изменения, как правило, не связаны с клинически выраженным гипотиреозом.

Максимальное снижение общего и свободного Т4 зарегистрировано на 6 неделе терапии кветиапином, без дальнейшего снижения концентрации гормонов при длительном лечении. Практически во всех случаях концентрация общего и свободного Т4 возвращалась к исходному значению после прекращения терапии кветиапином, независимо от длительности лечения. Концентрация тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) при измерении у 8 пациентов оставалась неизменной.

Передозировка:

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 постмаркетинговом изучении препарата. В то же время, описан случай приема кветиапина в дозе, превышающей 30 г, без летального исхода. Имеются сообщения о крайне редких случаях передозировки кветиапина, приводивших к увеличению интервала QT_c, летальному исходу или коме. У пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе возможно повышение риска развития побочных эффектов при передозировке.

Симптомы, отмеченные при передозировке, в основном были следствием усиления известных фармакологических эффектов препарата, таких как сонливость и седативный эффект, тахикардия и снижение АД.

Лечение: рекомендуется проводить мероприятия, направленные на поддержание функции дыхания и сердечно-сосудистой системы, обеспечение адекватной оксигенации и вентиляции. Специфического антидота к кветиапину нет. В случаях тяжелой интоксикации следует помнить о возможности передозировки нескольких лекарственных препаратов.

В случае возникновения рефрактерной артериальной гипотензии при передозировке кветиапина следует вводить в/в жидкости и/или симпатомиметические препараты (не следует назначать норадреналин и допамин, поскольку стимуляция β-адренорецепторов может вызвать усиление снижения АД на фоне блокады α-адренорецепторов кветиапином).

Промывание желудка (после интубации, если пациент без сознания) и применение активированного угля и слабительных средств может способствовать выведению неабсорбированного кветиапина, однако эффективность этих мер не изучена. Тщательное медицинское наблюдение требуется до улучшения состояния пациента.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Безопасность и эффективность препарата Сероквель Пролонг у беременных женщин не установлены. Поэтому применение при беременности возможно только в том случае, если ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Степень экскреции кветиапина с грудным молоком не известна. При необходимости применения препарата Сероквель Пролонг в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

С осторожностью следует применять Сероквель Пролонг с другими препаратами, воздействующими на ЦНС, а также с этанолом.

Основным изоферментом цитохрома P450, участвующим в метаболизм кветиапина, является CYP3A4. При изучении у здоровых добровольцев совместное применение кветиапина (в дозе 25 мг) с кетоконазолом, ингибитором CYP3A4, приводило к увеличению 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 различных дозах до или одновременно с карбамазепином приводило к значительному повышению клиренса кветиапина и, соответственно, уменьшению AUC в среднем на 13%, по сравнению с приемом кветиапина без карбамазепина. У некоторых пациентов уменьшение AUC было еще более выраженным. Совместное применение кветиапина с фенитоином, другим индуктором микросомальных ферментов печени, сопровождалось еще более выраженным (примерно на 450%) повышением клиренса кветиапина. Применение препарата Сероквель Пролонг в комбинации с индукторами микросомальных ферментов печени, такими как карбамазепин и фенитоин, способствует снижению концентрации кветиапина в плазме и может уменьшать эффективность терапии препаратом Сероквель Пролонг.

Фармакокинетика кветиапина существенно не изменяется при одновременном применении с антидепрессантами имипрамином (ингибитор CYP2D6) или флуоксетином (ингибитор 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 лоразепама в дозе 2 мг на фоне приема кветиапина в дозе 250 мг 2 раза/сут клиренс лоразепама снижается примерно на 20%.

Фармакокинетика препаратов лития не изменяется при одновременном применении с кветиапином.

Не отмечено клинически значимых изменений фармакокинетики вальпроевой кислоты и кветиапина при совместном применении вальпроата семинатрия и кветиапина.

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

Следует соблюдать осторожность при комбинированном применении препарата Сероквель Пролонг и препаратов, способных вызвать нарушение электролитного баланса и удлинение интервала QT_c.

Кветиапин не вызывал индукции печеночных ферментных систем, 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.

Особые указания и меры предосторожности:

Сонливость и головокружение

Во время терапии препаратом Сероквель Пролонг может отмечаться сонливость и связанные с ней симптомы, например, седативное действие. В клинических исследованиях с участием пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства и с депрессивным эпизодом сонливость, как правило, развивалась в течение первых 3 дней терапии. Выраженность этого побочного эффекта, в основном, была незначительной или умеренной. При развитии выраженной сонливости пациентам с депрессией в структуре биполярного расстройства могут потребоваться более частые визиты к врачу в течение 2 недель с момента возникновения сонливости или до уменьшения выраженности симптомов. В некоторых случаях может потребоваться прекращение терапии препаратом Сероквель Пролонг.

На фоне терапии препаратом Сероквель Пролонг может возникать ортостатическая гипотензия и головокружение, обычно во время титрования дозы в начале терапии. Пациенты, особенно пожилые, должны соблюдать осторожность, чтобы избежать случайных травм (падений).

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями

С осторожностью следует назначать Сероквель Пролонг пациентам с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями и другими состояниями, предрасполагающими к развитию артериальной гипотензии. На фоне терапии препаратом Сероквель Пролонг может возникать ортостатическая гипотензия, особенно во время титрования дозы в начале терапии. При возникновении ортостатической гипотензии может потребоваться снижение дозы или более медленное ее титрование.

Дисфагия

Дисфагия и аспирация наблюдались при терапии препаратом Сероквель Пролонг. Причинно-следственная связь возникновения аспирационной пневмонии с приемом препарата Сероквель Пролонг не установлена. Однако следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с риском возникновения аспирационной пневмонии.

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.

Экстрапирамидные симптомы

Отмечено увеличение частоты возникновения экстрапирамидных симптомов у взрослых пациентов с депрессией в структуре биполярного расстройства при приеме кветиапина по поводу депрессивных эпизодов, по сравнению с плацебо. Однако при терапии кветиапином пациентов с шизофренией и манией в структуре биполярного расстройства не выявлено увеличения частоты возникновения экстрапирамидных симптомов по сравнению с плацебо.

Поздняя дискинезия

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.

Злокачественный нейролептический синдром

На фоне приема антипсихотических препаратов, в т.ч. кветиапина, может развиваться ЗНС, клиническими проявлениями которого являются гипертермия, измененный психический статус, мышечная ригидность, лабильность вегетативной нервной системы, увеличение активности КФК. В таких случаях необходимо отменить прием препарата Сероквель Пролонг и провести соответствующее лечение.

Выраженная нейтропения

В клинических исследованиях кветиапина иногда отмечались случаи выраженной нейтропении (количество нейтрофилов $<0.5 \times 10^9$/л). Большинство случаев выраженной нейтропении возникало через несколько месяцев после начала терапии кветиапином. Не было выявлено дозозависимого эффекта. Лейкопения и/или нейтропения разрешалась после прекращения терапии кветиапином. Возможным фактором риска для возникновения нейтропении является предшествующее пониженное количество лейкоцитов и случаи лекарственно индуцированной нейтропении в анамнезе. У пациентов с количеством нейтрофилов $<1 \times 10^9$/л прием кветиапина следует прекратить. Пациентам необходимо наблюдение для выявления возможных симптомов инфекции и контроль числа нейтрофилов (до превышения их числа до 1.5×10^9/л).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Применение препарата Сероквель Пролонг в комбинации с мощными индукторами ферментной системы 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 индуктора печеночных ферментов. Изменение дозы индукторов микросомальных ферментов должно быть постепенным. При необходимости возможно их замещение препаратами, не индуцирующими микросомальные ферменты (например, препараты вальпроевой кислоты).

Масса тела

На фоне приема кветиапина отмечено увеличение массы тела. Рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами в соответствии с принятыми стандартами терапии.

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, получающих нейролептики, в т.ч. кветиапин. Рекомендуется клиническое наблюдение за пациентами с сахарным диабетом и пациентами с факторами риска развития сахарного диабета.

Концентрация липидов

На фоне приема кветиапина возможно повышение концентрации триглицеридов, общего холестерина и холестерина-ЛПНП, а также снижение концентрации ЛПВП в крови.

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. 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_c, с другими нейролептиками, особенно у пациентов пожилого возраста, у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT, с хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипомагниемией.

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, 1-2 недель.

Пациенты пожилого возраста с деменцией

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. Сероквель Пролонг следует применять с осторожностью у пациентов с риском развития инсульта.

Анализ применения атипичных нейролептиков для лечения психозов, связанных с деменцией у пациентов пожилого возраста, 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.

Венозная тромбоэмболия

На фоне приема нейролептиков отмечены случаи возникновения венозной тромбоэмболии. До начала и во время терапии антипсихотическими препаратами, в т.ч. препаратом Сероквель Пролонг, следует оценить факторы риска и

принять профилактические меры.

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.

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, следует принимать и при лечении пациентов с другими психическими расстройствами.

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. Таким пациентам требуется тщательное наблюдение в процессе лечения. Проведенный FDA (Администрацией по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами, 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 приема антидепрессантов по сравнению с плацебо у детей, подростков и взрослых пациентов в возрасте до 25 лет. Данный метаанализ не включает исследования, где применялся кветиапин.

Пациенты, получающие Сероквель Пролонг, должны находиться под пристальным наблюдением, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью при клиническом ухудшении, появлении суицидального поведения/мыслей и необычном поведении.

По данным кратковременных плацебо-контролируемых исследований по всем показаниями и во всех возрастных группах частота событий, связанных с суицидом, составила 0.9% как для кветиапина (61/6270), так и для плацебо (27/3047).

В этих исследованиях 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 года; 0.8% (13/1663) для кветиапина и 1.1% (5/463) для пациентов старше 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 манией при биполярном расстройстве риск развития событий, связанных с суицидом, составил 0% (0/67) для кветиапина и 0% (1/57) для плацебо у пациентов в возрасте 18-24 года; 1.2% (6/496) для кветиапина и 1.2% (6/503) для плацебо у пациентов старше 25 лет; 1% (2/193) для кветиапина и 0% (0/90) для плацебо у пациентов в возрасте до 18 лет.

У пациентов с депрессией при биполярном расстройстве риск развития событий, связанных с суицидом, составил 3% (7/233) для кветиапина и 0% (0/120) для плацебо у пациентов в возрасте 18-24 года; 1.8% (19/1616) для кветиапина и 1.8% (11/622) для плацебо для пациентов старше 25 лет. Исследования с участием пациентов с депрессией при биполярном расстройстве в возрасте до 18 лет не проводились.

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 года; 0.6% (11/1798) для кветиапина и 0.7% (7/1054) для плацебо для пациентов > 25 лет. Исследования с участием пациентов с депрессивным эпизодом в возрасте до 18 лет не проводились.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Сероквель Пролонг способен вызывать сонливость, поэтому в период лечения пациентам не рекомендуется работать с потенциально опасными механизмами, в т.ч. не рекомендуется управление транспортными средствами.

При нарушениях функции почек

Для **пациентов с почечной недостаточностью** коррекция дозы не требуется.

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* следует применять препарат при печеночной недостаточности.

Применение в пожилом возрасте

Сероквель Пролонг не показан для *лечения психозов, связанных с деменцией*. С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов пожилого возраста.

Применение в детском возрасте

Несмотря на то, что эффективность и безопасность препарата Сероквель Пролонг у детей и подростков в возрасте

10-17 лет изучалась в клинических исследованиях, применение препарата Сероквель Пролонг у пациентов в возрасте до 18 лет не показано

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности - 3 года**.**

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Serokvel_Prolong