

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Seroquel 25 mg film-coated tablets
Seroquel 100 mg film-coated tablets
Seroquel 200 mg film-coated tablets
Seroquel 300 mg film-coated tablets

Seroquel 25 mg филмирани таблетки
Seroquel 100 mg филмирани таблетки
Seroquel 200 mg филмирани таблетки
Seroquel 300 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 9902 x 53

Разрешение № П 9190 / 26.03.2010

Одобрение № /

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Seroquel 25 mg съдържа 25 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапин фумарат)
Помощно вещество: 18 mg лактоза (безводна) в таблетка

Seroquel 100 mg съдържа 100 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапин фумарат)
Помощно вещество: 20 mg лактоза (безводна) в таблетка

Seroquel 200 mg съдържа 200 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапин фумарат)
Помощно вещество: 39 mg лактоза (безводна) в таблетка

Seroquel 300 mg съдържа 300 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапин фумарат)
Помощно вещество: 59 mg лактоза (безводна) в таблетка

Seroquel комбинирана опаковка съдържа 6 таблетки Seroquel 25 mg, 3 таблетки Seroquel 100 mg и 1 таблетка Seroquel 200 mg

За пълния списък на помощни вещества вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки
Seroquel 25 mg таблетки са с прасковен цвят
Seroquel 100 mg таблетки са жълти
Seroquel 200 mg таблетки са бели
Seroquel 300 mg таблетки са бели

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

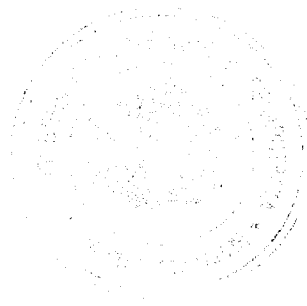
4.1. Терапевтични показания

Seroquel е показан за лечение на:

Шизофрения.

Биполарно разстройство включително:

- Умерени до тежки манийни епизоди.



- Големи депресивни епизоди.
- Предотвратяване на рецидив при пациенти с биполярно разстройство, чиито манийни или депресивни епизоди са отговорили на лечение с кветиапин.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Seroquel може да се приема със или без храна.

Възрастни:

За лечение на шизофрения:

За лечение на шизофрения Seroquel трябва да се приема два пъти дневно.

Общата дневна доза за първите четири дни от лечението е 50 mg (1-ви ден), 100 mg (2-ри ден), 200 mg (3-ти ден) и 300 mg (4-ти ден).

След четвъртия ден нататък препоръчаната дневна доза е от 300-450 mg. Тя може да се коригира в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент в границите от 150 до 750 mg дневно.

За лечение на манийни епизоди, асоциирани с биполярно разстройство:

За терапия на манийни епизоди, асоциирани с биполярно разстройство Seroquel трябва да се приема два пъти дневно. Общата дневна доза за първите четири дни на лечението е 100 mg (ден 1-ви), 200 mg (ден 2-ри), 300 mg (ден 3-ти) и 400 mg (ден 4-ти). Последващо коригиране на дозата до 800 mg дневно до ден 6-ти трябва да става чрез увеличение на дозата с не повече от 200 mg на ден.

Дозата може да се коригира в зависимост от клиничния отговор и поносимост на всеки пациент в рамките на 200 до 800 mg на ден. Обичайната ефективна доза е в границите от 400 до 800 mg на ден.

За лечение на депресивни епизоди при биполярно разстройство:

За лечение на депресивни епизоди при биполярно разстройство Seroquel трябва да се приема веднъж дневно преди лягане. Дневната доза за първите четири дни от терапията е 50 mg (ден 1-ви), 100 mg (ден 2-ри), 200 mg (ден 3-ти) и 300 mg (ден 4-ти). Не са установени по-добри резултати при по-висока доза (600 mg). Seroquel може да се титрира до 400 mg на Ден 5 и до 600 mg до Ден 8.

Демонстрирана е антидепресивна ефикасност при 300 mg и 600 mg дневно, въпреки че не е наблюдавана допълнителна полза при групата на краткосрочна терапия с 600 mg (вж. точка 5.1). При отделни пациенти в случай на безпокойство по отношение на лекарствената поносимост клиничните проучвания показват, че може да се обмисли понижаване на дозата до минимум 200 mg.

За предотвратяване на рецидиви при биполярно разстройство

За предотвратяване на манийни, смесени или депресивни епизоди при биполярно разстройство, пациентите които са отговорили на остро лечение на биполярно разстройство с кветиапин, трябва да продължат лечението на същата доза. Дозата може да бъде коригирана в зависимост от клиничния отговор и поносимост на всеки пациент, в дозовия диапазон 300 до 800 mg на ден, разпределена два пъти дневно. При поддържащата терапия е важно е да се използва възможно най-ниската ефективна доза.

Пациенти в старческа възраст:

Както при другите антипсихотици, Seroquel трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст, особено в началния период на дозиране. Честотата на

титриране на дозата на Seroquel може да е необходимо да става по-бавно, а дневната терапевтична доза да е по-ниска, отколкото при по-млади пациенти. Средният плазмен клирънс на кветиапин е редуциран с 30 %-50 % при лица в напреднала възраст в сравнение с по-млади пациенти.

Ефикасността и безопасността при пациенти над 65 години не е оценявана при депресивни епизоди в рамките на биполярно разстройство.

Деца и юноши:

Безопасността и ефикасността на Seroquel при деца и юноши не са оценявани.

Бъбречно увреждане:

Не са необходими корекции на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане:

Кветиапин се метаболизира значително от черния дроб. Поради това Seroquel трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с известно чернодробно увреждане, особено по време на началния период на дозиране. Лечението на пациенти с чернодробно увреждане трябва да започне с 25 mg дневно. Дозата трябва да се повишава с 25 до 50 mg дневно до достигане на ефективната доза, в зависимост от клиничния отговор и поносимостта при отделния пациент.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някоя от съставките на този продукт.

Съпътстващото приложение на инхибитори на цитохром P450 3A4, каквито са HIV-протеазните инхибитори, азоловите антимикотици, еритромицин, кларитромицин и нефазодон е противопоказано. (вж. точка 4.5).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Суицидни мисли или влошаване на клиничното състояние:

Депресията в рамките на биполярно разстройство се асоциира с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицидни събития). Такъв риск персистира до настъпването на същинска ремисия. Тъй като може да не настъпи подобрене през първите няколко седмици от инициране на лечението, пациентите трябва да са под постоянно наблюдение до настъпване на подобрене. Общата клинична практика показва, че рискът от самоубийство може да нарастне в ранните стадии на възстановяване.

В клинични проучвания при пациенти с големи депресивни епизоди в рамките на биполярно разстройство се наблюдава повишен риск от суицидни събития при млади пациенти под 25 години, които са лекувани с кветиапин в сравнение с тези на плацебо (съответно 3.0 % спрямо 0 %).

В допълнение лекарите трябва да вземат под внимание потенциалния риск от суицидни събития след внезапно спиране на лечението с кветиапин поради известните рискови фактори за лекуваното състояние.

Сърдечно-съдови:

Seroquel трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдова болест или други състояния, предразполагащи към

хипотония. Кветиапин може да предизвика ортостатична хипотония, особено по време на началния период на повишаване на дозата и следователно, трябва да се прецени нуждата от намаляване на дозата или по-постепенно титриране на дозата, ако това се случи.

Гърчове

При контролираните клинични изпитвания не е имало разлика в честотата на поява на гърчове между пациентите, лекувани със Seroquel или плацебо. Както при другите антипсихотични средства, препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за гърчове (вж. точка 4.8.).

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

При плацебо-контролирани клинични проучвания при шизофрения и биполярна мания, честотата от екстрапирамидални симптоми в препоръчвания дозов диапазон не е по-различна от тази при плацебо. При плацебо-контролирани клинични проучвания при биполярна депресия, честотата от ЕПС е по-висока при пациенти лекувани със Seroquel в сравнение с тези на плацебо. (вж. точка 4.8).

Късна дискинезия

Ако се появят признаци или симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на Seroquel (вж. точка 4.8.).

Невролептичен малигнен синдром

Невролептичният малигнен синдром се свързва с лечението с антипсихотични лекарства, включително кветиапин (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Клиничните прояви включват хипертермия, променен психичен статус, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност и повишена креатинфосфокиназа. В такъв случай Seroquel трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Тежка неутропения:

По време на клинични проучвания със SEROQUEL не често се съобщава за тежка неутропения (неутрофилен брой $<0.5 \times 10^9/L$). Повечето случаи на тежка неутропения са наблюдавани в рамките на няколко месеца след започване на терапията със SEROQUEL. Няма явна зависимост от дозата. Постмаркетинговият опит сочи, че след прекъсване на терапията със Seroquel левкопенията и/или неутропенията е отзвучала. Възможни рискови фактори за неутропенията включват предшестваш малък брой бели кръвни клетки и анамнеза за лекарствено индуцирана неутропения. Приемът на Кветиапин трябва да се преустанови при пациенти с брой на неутрофилите $<1.0 \times 10^9/L$. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция, а броя на неутрофилите да се следи (до нарастване над $1.5 \times 10^9/L$). (вж. точка 4.8).

Взаимодействия

Вижте също точка 4.5

Съпътстващото приложение на Seroquel с мощни индуктори на чернодробните ензими като carbamazepine или phenytoin значително намалява системната плазмена концентрация на кветиапин, което може да повлияе ефикасността на терапията със Seroquel. При пациенти, получаващи индуктор на чернодробните ензими, започването на терапия със Seroquel трябва да стане само ако лекуващият лекар прецени, че ползата от Seroquel превишава риска от отстраняване на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора да бъде постепенна и ако е необходимо да се замени с не-индуктор (напр. натриев валпроат).

Хипергликемия

Хипергликемия или екзацербация на съществуващ диабет са докладвани при лечение с кветиапин. Подходящото клинично мониториране е желателно при диабетици и пациенти с рискови фактори за развитие на диабет (вижте също точка 4.8).

Липиди

По време на клинични изпитвания с кветиапин се наблюдава увеличение на триглицеридите и холестерола (вж. точка 4.8). Повишените липидни нива се овладяват както е клинично обосновано.

Метаболитен риск

Вземайки под внимание промените в теглото, глюкозата в кръвта (вж. хипергликемия) и липидите, наблюдавани по време на клинични проучвания, при отделни пациенти може да възникне влошаване на профила на метаболитния риск, което трябва да се овладее по подходящия клиничен начин (вж. точка 4.8).

Удължаване на QT-интервала

По време на клинични изпитвания и при приложение съобразно кратката характеристика на продукта, приложението на кветиапин не е свързано с персистиращо удължаване на абсолютния QT-интервал. Въпреки това при предозиране (вж. точка 4.9) е наблюдавано удължаване на QT-интервала. Както при другите антипсихотици, кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание, когато е предписан при пациенти със сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължаване на QT-интервала. Кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание и когато е предписан заедно с лекарства, които увеличават QTc-интервала и съпътстващи невролептици, особено при пациенти в напреднала възраст или такива със синдром на вродено удължаване на QT-интервала, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагниемия (вж. Точка 4.5).

Реакции на отнемане

Остри симптоми на отнемане като гадене, повръщане и безсъние са описани след внезапно спиране на антипсихотици, включително и Seroquel. Препоръчва се постепенно спиране на терапията за период от една до две седмици (вж. точка 4.8).

Пациенти в напреднала възраст с психоза свързана с деменция

Seroquel не е одобрен за лечение на психоза, свързана с деменция.

Приблизително 3-кратно увеличен риск от мозъчно-съдови нежелани събития е установен при рандомизирани, плацебо контролирани проучвания с някои атипични антипсихотици при популация от дементно болни. Механизмът за този увеличен риск е неизвестен. Увеличеният риск не може да бъде изключен за други антипсихотици или други популации пациенти. Seroquel трябва да се използва с внимание при пациенти с рискови фактори за мозъчен инсулт.

При мета-анализ на атипични антипсихотични лекарства, е съобщено, че пациентите в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция, са с повишен риск от смърт в сравнение с плацебо. При две 10-седмични плацебо-контролирани проучвания с кветиапин при същата популация пациенти (n=710); средна възраст 83 години (диапазон 56-99 години), рискът от смъртност при третираните със кветиапин пациенти е 5,5 % срещу 3,2 % при плацебо групата. Пациентите в тези проучвания са починали от различни причини, съответстващи на

очакванията за тази популация. Тези данни не установяват причинно-следствена връзка между лечението с кветиапин и смъртта при пациенти с деменция в напреднала възраст.

Лактоза

Seroquel таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Допълнителна информация

Данните за Seroquel в комбинация с divalproex или lithium при средно тежки до тежки манични епизоди са ограничени, въпреки че комбинираната терапия е добре толерирана (вж. точки 4.8 и 5.1). Данните показват адитивен ефект през седмица 3.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

С оглед на първичните ефекти върху централната нервна система на кветиапин, Seroquel трябва да се прилага с внимание в комбинация с други лекарства с централно действие и с алкохол.

Цитохром P450 (CYP) 3A4 е ензим, който е първично отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин. В едно проучване за лекарствени взаимодействия на кветиапин при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (доза от 25 mg) с кетоконазол, CYP3A4 инхибитор, е довело до 5-8кратно повишение на AUC на кветиапин. Въз основа на това едновременната употреба на кветиапин с CYP3A4 инхибитори е противопоказано. Също така не се препоръчва приема на кветиапин със сок от грейпфрут.

При проучване с многократно дозиране при пациенти за оценка на фармакокинетиката на кветиапин, прилаган преди и по време на лечение с carbamazepine (известен индуктор на чернодробни ензими), едновременното приложение на carbamazepine значително е увеличило клирънса на кветиапин. Това увеличение на клирънса е намалило системната експозиция на кветиапин (измерена чрез AUC) до средно 13% от експозицията при самостоятелно прилагане на кветиапин, въпреки че при някои пациенти е наблюдаван по-голям ефект. В резултат от това взаимодействие, може да възникнат по-ниски плазмени концентрации, което може да засегне ефикасността на терапията със Seroquel. Едновременното приложение на Seroquel с phenytoin (друг индуктор на микрозомалните ензими) предизвиква значително повишение на клирънса на кветиапин с приблизително 450%. При пациенти, получаващи индуктор на чернодробните ензими, започването на терапия със Seroquel трябва да стане само ако лекарят прецени, че ползата от Seroquel надвишава риска от отстраняване на ензимния индуктор. Важно е всяка промяна на индуктора да е постепенна и ако е необходимо да се замести с не-индуктор (напр. натриев валпроат) (вж. също 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо от едновременното приложение на антидепресанта imipramine (известен CYP 2D6 инхибитор) или fluoxetine (известен CYP 3A4 и CYP 2D6 инхибитор).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо при едновременно приемане с антипсихотиците risperidone или haloperidol. Съпътстващото приложение на Seroquel и thioridazine е предизвиквало увеличение на клирънсклирънса на кветиапин с приблизително 70%.

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо след едновременно приложение с cimetidine.

Фармакокинетиката на лития не се променя при едновременно прилагане със Seroquel.

Фармакокинетиката на натриев валпроат и Seroquel не се променят в клинично значима степен, когато са прилагани едновременно.

Съответни проучвания за взаимодействие с най-често прилаганите сърдечно-съдови лекарства не са провеждани.

Трябва да се внимава, когато кветиапин се употребява едновременно с лекарства, които предизвикват електролитен дисбаланс или увеличават QTc-интервала.

4.6. Бременност и кърмене

Безопасността и ефективността на Seroquel по време на бременността при човека не са установени. До сега няма индикации за увреждания от тестове при животни, въпреки че не са изследвани възможните ефекти върху феталното око. Поради това по време на бременност Seroquel трябва да се употребява само ако ползата оправдава потенциалния риск. При проследяване на бременности, при които е прилаган Seroquel са наблюдавани неонатални симптоми на отнемане.

Степента на екскреция на кветиапин в кърмата при човека е неизвестна. Поради това жени, които кърмят, трябва да се съветват да избягват кърменето по време на приема на Seroquel.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

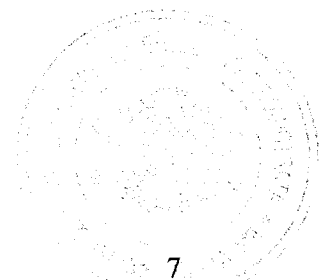
Като се имат предвид първичните ефекти върху централната нервна система, кветиапин може да повлияе дейностите, изискващи психична концентрация. Поради това пациентите трябва да се съветват да не шофират или да не работят с машини до изясняване на индивидуалната им чувствителност.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции при Seroquel са сомнолентност, световъртеж, сухота в устата, лека астения, запек, тахикардия, ортостатична хипотония и диспепсия.

Както при другите антипсихотични средства, лечението със Seroquel може да се съпровожда от синкоп, невролептичен малигнен синдром, левкопения, неутропения и периферни отоци.

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с приема на Seroquel, са поместени във формат, препоръчан от Council of International Organizations of Medical Sciences - Съвета на Международните Организации за Медицински Науки (CIOMS III Working Group; 1995).



Честотите на нежеланите реакции са степенувани както следва: много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1000, <1/100), редки (>1/10,000, <1/1000) и много редки (<1/10,000).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: Левкопения¹
Нечести: Еозинофилия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Нечести: Свръхчувствителност
Много редки: Анафилактична реакция⁶

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: Diabetes Mellitus^{1, 5, 6}

Психични нарушения

Чести: Абнормни сънища и кошмари

Нарушения на нервната система

Много чести: Замаяност⁴, сомнолентност², главоболие
Чести: Синкоп⁴
Нечести: Дизартрия, гърч¹, синдром на неспокойните крака
Много редки: Тардивна дискинезия⁶

Сърдечни нарушения

Чести: Тахикардия⁴

Нарушения на очите

Чести: Замъглено зрение

Съдови нарушения

Чести: Ортостатична хипотензия⁴

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Ринит

Стомашно-чревни нарушения

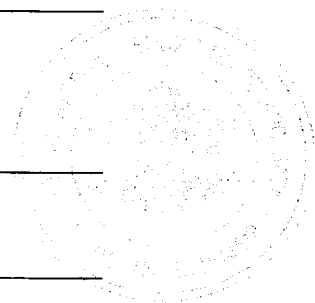
Много чести: Сухота в устата
Чести: Запек, диспепсия
Нечести: Дисфагия⁹

Хепато-билиарни нарушения

Редки: Жълтеница⁶
Много редки: Хепатит⁶

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: Ангиоедем⁶, синдром на Stevens-Johnson⁶



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: Приапизъм

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Симптоми на отнемане (прекъсване)^{1,10}

Чести: Лека астения, периферен едем

Редки: Злокачествен невролептичен синдром¹

Проучвания

Много чести: Увеличение в нивата на серумните триглицериди¹¹

Увеличение на общия холестерол (предимно LDL холестерола)¹²

Чести: Покачване на теглото, увеличение на серумните трансаминази (ALT, AST)³, понижен брой на неутрофилите⁷, увеличение на кръвната захар до хипергликемични нива⁸

Нечести: Увеличения на гама-GT нивата³, понижен брой на тромбоцитите¹³

Редки: Повишение на серумните нива на креатин фосфокиназата¹⁴

- (1) Вж. точка 4.4
- (2) Сомнолентност може да се появи по време на първите две седмици на лечение и обикновено изчезва с продължаване на лечението с кветиапин.
- (3) Асимптоматично повишаване нивото на серумната трансаминаза (ALT, AST) или гама-GT нива е наблюдавано при някои пациенти на кветиапин. Това повишение обикновено е обратимо при продължение на лечението с кветиапин.
- (4) Както при други антипсихотици с алфа -1 адренергична блокадна активност, кветиапин може обичайно да предизвика ортостатична хипотензия, свързана със замайване, тахикардия и при някои пациенти синкоп, особено по време на първоначалното титриране на дозата (Вж. точка 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба)
- (5) Екзацербация на предшестваш диабет са съобщавани в много редки случаи
- (6) Изчисляването на честотата за тези нежелани реакции е въз основа само на постмаркетинговите данни.
- (7) При проучвания с плацебо-контролирана монотерапия при пациенти с първоначален неутрофилен брой $\geq 1.5 \times 10^9/L$ честотата на поява на поне един случай с неутрофилен брой $< 1.5 \times 10^9/L$ е 1.72% при пациенти, лекувани с кветиапин, в сравнение със 0.73% при плацебо. При всички клинични проучвания (плацебо-контролирани, отворени, с активна сравнителна терапия; пациенти с базален неутрофилен брой $\geq 1.5 \times 10^9/L$) честотата на поява на поне един случай с неутрофилен брой $< 0.5 \times 10^9/L$ е 0.21% при пациенти, лекувани с кветиапин, и 0% при плацебо, а честота на случаи с неутрофилен брой $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$ е 0.75% при пациенти, лекувани с кветиапин, и 0.11% при плацебо.
- (8) Стойности на кръвната захар на гладно $\geq 126 \text{ mg/dL}$ или след хранене $\geq 200 \text{ mg/dL}$, отчетени поне веднъж.
- (9) Увеличение на нивата на дисфагия с кветиапин спрямо плацебо е наблюдавано само в проучванията при биполарна депресия
- (10) При клинични изпитвания с плацебо-контролирана монотерапия в острата фаза, които оценяват симптомите на отнемане, сумарната честота на тези симптоми след внезапно прекъсване на терапията е 12.1% при кветиапин и 6.7% при плацебо. Общата честота на отделните нежелани събития (като инсомния, замаяност, главоболие, диария, повръщане, световъртеж и раздразнителност) не превишава 5.3% при нито една терапевтична група и обикновено те изчезват след първата седмица от прекъсване на терапията.
- (11) Триглицериди $\geq 200 \text{ mg/dL}$ отчетени поне веднъж
- (12) Холестерол $\geq 240 \text{ mg/dL}$ отчетен поне веднъж
- (13) Тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/L$ отчетени поне веднъж

(14) Въз основа на доклади от клинични изпитвания за увеличени нива на серумната креатин фосфокиназа, която не е асоциирана с невролептичен малигнен синдром

Случаи на увеличение на QT-интервала, вентрикуларна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и torsades de pointes са докладвани много рядко при употребата на невролептици и се счита, че са класови ефекти.

При краткосрочни, плацебо-контролирани клинични изпитвания при шизофрения и биполярна мания сумарната честота на екстрапирамидални симптоми е сходна със тази на плацебо (шизофрения: 7.8% за кветиапин и 8.0% за плацебо); биполярна мания: 11.2% за кветиапин и 11.4% за плацебо). При краткосрочни, плацебо-контролирани клинични изпитвания при биполярна депресия сумарната честота на екстрапирамидални симптоми е 8.9% за кветиапин, в сравнение с 3.8% за плацебо, въпреки че честотата на индивидуалните нежелани събития (като акатизия, екстрапирамидално нарушение, тремор, дискинезия, дистония, безпокойство, неволеви мускулни контракции, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) като цяло са ниски и не надвишават 4% при всяка терапевтична група.

Лечението със Seroquel е свързано със слабо дозо-зависимо намаление на нивата на тироидните хормони, особено на общия T4 и свободния T4. Понижението на общия и свободния T4 е максимално в първите 2 до 4 седмици от лечението със Seroquel без понататъшно снижаване в периода на дългосрочно лечение. В почти всички случаи спирането на лечението със Seroquel е свързано с обратно развитие на ефектите върху общия и свободен T4 независимо от продължителността на лечението. По-малки снижения на общия T3 и обратим T3 са установявани само при по-високи дози. Нивата на TBG не са се променяли и като цяло не са наблюдавани реципрочни повишения в TSH без данни кветиапин да причинява клинично значим хипотиреоидизъм.

4.9. Предозиране

При клинични проучвания е съобщено за преживяване при остро предозиране до 30 g кветиапин. Повечето пациенти, които са предозирали не съобщават за нежелани събития или се възстановяват напълно от съобщаваните събития. При едно клинично проучване се съобщава за случай на смърт след свръхдоза от 13,6g на самостоятелно приложен кветиапин. От пост-маркетинговия опит има много редки съобщения за самостоятелно предозиране на кветиапин, които да са довели до смърт или кома или QT-удължаване.

Пациенти с предшестващо тежко сърдечно-съдово заболяване са с вероятно повишен риск от ефектите на предозиране (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба: Съпътстващи заболявания).

Като цяло, съобщените признаци и симптоми са тези, в резултат от засилване на познатите фармакологични ефекти на лекарството, т.е. сънливост и седация, тахикардия и хипотензия.

Няма специфичен антидот на кветиапин. В случаи на тежки признаци трябва да се има предвид възможността за участие на множество лекарства, като се препоръчват интензивни грижи, включващи установяване и поддържане на свободни дихателни пътища на пациента, осигуряване на адекватно кислородно подаване и вентилация и мониториране и поддържане на сърдечно-съдовата система. Тъй като превенцията на абсорбцията при свръхдоза не е проучена, трябва да се има предвид прилагането на стомашна промивка (ако пациентът е в безсъзнание след интубация) и на активен въглен заедно с лаксатив.

Внимателното лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължи до възстановяването на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици

Терапевтична класификация: N05A H04

Механизъм на действие

Кветиапин е атипично антипсихотично средство. Кветиапин и активният човешки плазмен метаболит норкветиапин взаимодейства с широк спектър невротрансмиторни рецептори. Кветиапин и норкветиапин показват висок афинитет към мозъчните серотонинови (5HT₂) рецептори и допаминовите D₁- и D₂-рецептори. Предполага се, че тази комбинация на рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 5HT₂ рецептори в сравнение с D₂-рецепторите допринася за клиничните антипсихотични свойства и ниския екстрапирамиден нежелан ефект на Seroquel. В допълнение, норкветиапин има висок афинитет към норадреналиновия транспортер (NET). Кветиапин и норкветиапин имат също така и висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните α₁-рецептори, с по-нисък афинитет към адренергичните α₂ и серотонин 5HT_{1A}-рецептори. Кветиапин няма забележим афинитет към холинергичните, мускариновите или бензодиазепиновите рецептори.

Фармакодинамични свойства

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност като условно рефлекторно избягване. Той също така блокира действието на агонисти на допамина, което има поведенчески или електрофизиологичен израз и повишава концентрациите на метаболитите на допамина, невдохимичен индекс на блокадата на D₂-допаминовия рецептор.

При предклинични тестове, предвиждащи ЕПС, кветиапин се различава от стандартните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не продуцира свръхчувствителност на D₂- допаминовия рецептор след хронична употреба. Кветиапин предизвиква само слаба катаlepsия в дози, ефективно блокиращи допаминовите D₂-рецептори. Кветиапин демонстрира селективност към лимбичната система като блокира деполяризацията на мезолимбичните, но не и на нигростриатусни допамин-съдържащи неврони след хронично приложение. Кветиапин показва минимална способност за предизвикване на дистония в сенсibiliзирани с халоперидол или при нетретирани с лекарства Sebus маймуни след остро и хронично приложение. Резултатът от тези тестове предполага, че Seroquel трябва да има минимална ЕПС склонност, а като такъв агент и хипотетично по-ниска способност за продуциране на тардивна дискинезия (вж. точка 4.8).

Клинична ефективност

Резултатите от три плацебо контролирани клинични изпитвания при пациенти с шизофрения не показват разлика между Seroquel и плацебо по отношение на увеличение на ЕПС или придружаващо лечение с антихолинергици. Плацебо-контролираното проучване, оценяващо фиксирани дози на кветиапин в диапазона от 75 до 750 mg/ден, не даде доказателство за увеличение на ЕПС или употребата на съпровождащи холинергетици.

В четири плацебо-контролирани проучвания, където се изпитва дозировка на Seroquel до 800 mg/ ден за лечение на умерено тежки до тежки манийни епизоди, две от които като

монотерапия и две като допълнителна терапия към литий или валпроат, няма разлика между Seroquel и плацебо по отношение на случаите на ЕПС или едновременна употреба на антихолинергици.

При плацебо-контролирани проучвания при пациенти в старческа възраст със свързана с деменцията психоза, рискът от цереброваскуларни инциденти на 100 пациенти за година не е по-висок при лекуваните с кветиапин в сравнение с плацебо.

При лечението на средно тежки до тежки манийни епизоди, монотерапия със Seroquel демонстрира много по-висока ефикасност от плацебо за понижаване на манийните симптоми в 3-та и 12-та седмица, при две проучвания. Данните за Seroquel в комбинация с divalproex или lithium при средно тежки до тежки манийни епизоди на 3-та и 6-та седмици са ограничени. Данните показват адитивен ефект на 3-та седмица. Второто проучване не демонстрира адитивен ефект на седмица 6.

Средната доза Seroquel в последната седмица при отговорилите на лечението е приблизително 600 mg, и приблизително 85 % от отговорилите са в дозовата граница между 400 и 800 mg на ден.

При 4 клинични проучвания с продължителност 8 седмици, включващи пациенти с умерено тежки до тежки депресивни епизоди при биполарно I или II разстройство, Seroquel 300 mg и 600 mg значително превъзхожда плацебо по отношение на оценяваните резултати: подобрене в средната оценка по скалата MADRS и най-малко 50% подобрене в общата оценка по скалата MADRS в сравнение с изходното ниво. Не е наблюдавана разлика в ефекта между пациенти, които са приемали 300 mg Seroquel и тези приемали доза от 600 mg.

Във последващата фаза на две от тези проучвания се установява, че при пациенти отговорили на Seroquel 300 mg или 600 mg, дългосрочното лечение със Seroquel е ефективно в сравнение с плацебо по отношение на депресивни симптоми, но не и по отношение на манийни симптоми.

В две проучвания за профилактика на рецидивите, оценяващи Seroquel в комбинация с тимостабилизатори, при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди, комбинацията със Seroquel е превъзхождала монотерапията с тимостабилизатори по отношение на удължаване на времето до рецидивирание, на което и да е разстройство на настроението (манийно, смесено или депресивно). Seroquel е прилаган два пъти дневно в доза от 400 mg до 800 mg на ден като комбинирана терапия с литий или валпроат.

В едно дългосрочно проучване (не повече от 2 години лечение) за оценка на предотвратяването на рецидиви при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди кветиапин превъзхожда плацебо по отношение на увеличаване продължителността на времето до рецидив (манийен, смесен или депресивен) при пациенти с биполарно I разстройство. Броят на пациентите с разстройство на настроението е бил съответно 91 (22.5%) в групата на кветиапин, 208 (51.5%) в групата на плацебо и 95 (26.1%) в групата на литий. При сравняване на продължително лечение с кветиапин спрямо преклещване на литий при пациенти, отговорили на кветиапин, резултатите показват, че преклещването на литий не предлага допълнителна полза по отношение предотвратяването на рецидив.

За разлика от много други антипсихотици, кветиапин не предизвиква постоянно повишение нивата на пролактин, което се смята за особеност на атипичните антипсихотици. В едно

клинично проучване с многократни фиксирани дози при пациенти с шизофрения няма разлика в нивата на пролактина между Seroquel в препоръчаните дозови граници и плацебо.

Клиничните проучвания демонстрират, че Seroquel е ефективен при шизофрения и мания, когато се дава два пъти дневно, въпреки че кветиапин има фармакокинетичен полуживот от приблизително 7 часа. Това се потвърждава и от данните от позитронно-емисионната томография (ПЕТ), която идентифицира, че за кветиапин има окупиране на 5HT₂- и D₂-рецепторите до 12 часа. Сигурността и ефикасността на дози над 800 mg/ден не са оценявани.

Дългосрочната ефикасност на кветиапин за превенция на рецидивите не е проверявана в слепи клинични проучвания. В открити проучвания, при пациенти с шизофрения кветиапин е ефективен за поддържането на клиничното подобрене при продължаване на терапията при пациенти, показали първоначален терапевтичен отговор, което предполага известна дългосрочна ефективност.

5.2. Фармакокинетични свойства

Кветиапин се резорбира добре и се метаболизира в голяма степен след перорално приложение. Кветиапин се свързва с плазмените протеини около 83 %. Равновесните пикови моларни концентрации на активния метаболит на норкветиапин са 35 % от тези, наблюдавани за кветиапин.

Фармакокинетиката на кветиапин и норкветиапин е линейна в рамките на одобрения дозов диапазон. Кинетиката на кветиапин не се различава при мъже и жени. Елиминационният полуживот на кветиапин и норкветиапин е съответно приблизително 7 и 12 часа.

Фармакокинетиката на кветиапин и норкветиапин е линейна в рамките на одобрения дозов диапазон. Кинетиката на кветиапин не се различава при мъже и жени.

Средният клирънс на кветиапин при лица в старческа възраст е приблизително с 30 % до 50 % по-нисък от този при възрастните между 18 до 65 години.

Средният плазмен клирънс на кветиапин намалява приблизително с 25 % при лица с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min/1.73 m²), но индивидуалните стойности на клирънса са в граници при лица с неувредена бъбречна функция. Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активния човешки плазмен метаболит норкветиапин е < 5 %, екскретирани в урината.

Кветиапин значително се метаболизира в черния дроб, като след приложение на радиоактивно белязан кветиапин на изходното съединение се падат под 5 % от непроменения лекарствен материал в урината или фекалиите. Приблизително 73 % от радиоактивността се екскретира с урината и 21 % с фекалиите. Средният плазмен клирънс на кветиапин намалява с приблизително 25 % при лица с установено чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин се метаболизира значително в черния дроб, се очакват увеличени плазмени нива в популацията с чернодробно увреждане. При тези пациенти може да се наложи коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Проучванията *in vitro* установяват, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин. Първичното образуване и елиминиране на норкветиапин е от CYP3A4.

Доказано е, че кветиапин и няколко негови метаболити (вкл. норкветиапин) са слаби инхибитори на активността на човешките цитохром Р450 1А2, 2С9, 2С19, 2D6 и 3А4 *in vitro*. СУР инхибиране *in vitro* се наблюдава само в концентрации приблизително 5 до 50 пъти по-високи от тези, наблюдавани в дозовия интервал от 300 до 800 mg дневно при хора. Въз основа на тези резултати *in vitro*, малко вероятно е едновременното приложение на кветиапин с други лекарства да доведе до клинично значимо лекарствено инхибиране на цитохром Р450 медирания метаболизъм на друго лекарство. От проучвания при животни се установява, че кветиапин може да индуцира цитохром Р450 ензимите. Обаче, в проучване за специфични лекарствени взаимодействия при психотични пациенти, не се установява повишаване на активността на цитохром Р450 след прием на кветиапин.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма данни за генотоксичност в серии от *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност. При лабораторни животни, изложени на клинично значими нива на експозиция, бяха наблюдавани следните девиации, които все още не са потвърдени в дългосрочно клинично проучване:

При плъхове бе наблюдавана депозиция на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни снопотгоус - хипертрофия на фоликуларните клетки, понижаване на плазмените Т3 нива, понижаване на концентрацията на хемоглобина и броя на червени и бели кръвни клетки; при кучета - помътняване на лещата и катаракта. Въз основа на тези находки ползата от лечението с кветиапин трябва да бъде балансирана спрямо рисковете за безопасност на пациента.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Микрокристална целулоза

Натриев цитрат

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Хипромелоза

Обвивка

Хипромелоза

Мактрогол 400

Титанов диоксид (Е171)

Железен оксид, жълт (Е172) (25 mg, 100 mg таблетки)

Железен оксид, червен (Е172) (25 mg таблетки)

6.2. Несъвместимости

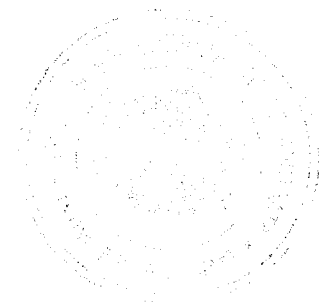
Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява под 30°C.



6.5. Естество и съдържание на опаковката
PVC/aluminium блистери

| Таблетки | Съдържание на 1 опаковка | Блистери |
|--|-------------------------------------|---|
| 25 mg, 100 mg, 200 mg или 300 mg таблетки | 60 таблетки | 6 блистера от 10 таблетки |
| Комбинирана опаковка | 10 таблетки | 1 блистер от 6 x 25 mg, 3 x 100 mg и 1 x 200 mg таблетки |

6.6. Указания за употреба / работа с препарата
Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca Pharmaceuticals AB
S-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Seroquel 25 mg: 9900253
Seroquel 100 mg: 9900257
Seroquel 200 mg: 9900258
Seroquel 300 mg: 20050190

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА/ ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО**

1999-08-16/2005-04-04

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

