

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>3109-12, 08.10.08</u>
Одобрено: <u>22/16.09.08</u>

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets
Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets
Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets
Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets
Seroquel XR 50 mg таблетки с удължено освобождаване
Seroquel XR 200 mg таблетки с удължено освобождаване
Seroquel XR 300 mg таблетки с удължено освобождаване
Seroquel XR 400 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Seroquel XR 50 mg съдържа 50 mg кветиапин (*quetiapine*) като кветиапин фумарат
Seroquel XR 200 mg съдържа 200 mg кветиапин (*quetiapine*) като кветиапин фумарат
Seroquel XR 300 mg съдържа 300 mg кветиапин (*quetiapine*) като кветиапин фумарат
Seroquel XR 400 mg съдържа 400 mg кветиапин (*quetiapine*) като кветиапин фумарат

За помощни вещества, вж. раздел 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване
Seroquel XR 50 mg таблетки са с розово-оранжев цвят и гравирани с "XR 50" от едната страна
Seroquel XR 200 mg таблетки са жълти и гравирани с "XR 200" от едната страна
Seroquel XR 300 mg таблетки са светло жълти и гравирани с "XR 300" от едната страна
Seroquel XR 400 mg таблетки са бели и гравирани с "XR 400" от едната страна

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Seroquel XR е показан за лечение на:

- Шизофрения.
 - * Предотвратяване на рецидив при стабилизирани пациенти с шизофрения, които получават поддържаща терапия със Seroquel XR.
- Биполарно разстройство, включително:
 - * Умерени до тежки манийни епизоди.
 - * Големи депресивни епизоди.
 - * Предотвратяване на рецидив от биполарно разстройство (манийни, смесени или депресивни епизоди).



4.2. Дозировка и начин на приложение

Seroquel XR трябва да се прилага веднъж дневно, със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели без да се разчупват, дъвчат или смачкват.

Възрастни:

За лечение на шизофрения и умерени до тежки манийни епизоди, асоциирани с биполярно разстройство:

Общата дневна доза при стартиране на терапията е 300 mg – на първия ден и 600 mg на втория ден. Препоръчителната дневна доза е 600 mg, въпреки че ако е клинично обосновано, дозата може да се повиши до 800 mg дневно. Дозата трябва да се коригира в ефективния дозов диапазон от 400 mg до 800 mg дневно в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на пациента. При поддържащата терапия за шизофрения не се налага коригиране на дозата.

За терапия на депресивни епизоди, асоциирани с биполярно разстройство:

Seroquel XR трябва да се прилага вечер преди лягане. Дневната доза през първите четири дни е 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4).

Seroquel XR 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. Раздел 5.1)

За предотвратяване на рецидиви при биполярно разстройство

Пациенти, които са отговорили на Seroquel XR при остро лечение на биполярно разстройство трябва да продължат терапията със същата доза Seroquel XR. Дозата може да бъде коригирана в зависимост от клиничния отговор и поносимост на всеки пациент в рамките на 300 до 800 mg на ден.

Преминаване от Seroquel таблетки с незабавно освобождаване

За по-удобно дозиране, пациентите, които в момента са лекувани с разделени дози Seroquel с незабавно освобождаване таблетки, могат да бъдат превключени към Seroquel XR в еквивалентна обща дневна доза, приемана веднъж дневно. Може да са необходими индивидуални корекции на дозата.

Пациенти в напреднала възраст:

Както при другите антипсихотици, Seroquel XR трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в напреднала възраст, особено в началния период на дозиране. Честотата на титриране на дозата на Seroquel XR може да е необходимо да става по-бавно, а дневната терапевтична доза да е по-ниска, отколкото при по-млади пациенти. При пациенти в напреднала възраст трябва да се започне с доза от 50 mg дневно. Дозата може да бъде увеличавана с по 50 mg дневно до достигане на ефективната доза в зависимост от клиничния отговор и поносимостта при индивидуалния пациент.

Деца и юноши:



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

Бъбречно увреждане:

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

Чернодробно увреждане:

Quetiapine се метаболизира значително от черния дроб. Поради това Seroquel XR 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 50 mg дневно. Дозата трябва да се повишава с 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, erythromycin, clarithromycin и nefazodone е противопоказано. (Вж. Раздел 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие)

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Сърдечно-съдови:

Seroquel XR трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдова болест или други състояния, предразполагащи към хипотония. Quetiapine 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 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 quetiapine или плацебо. Както при другите антипсихотични средства, препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за гърчове (Вж. раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Екстрапирамидни симптоми

При плацебо-контролирани клинични проучвания за шизофрения и биполарна мания честотата на екстрапирамидни симптоми при quetiapine не се различава от тази при плацебо в препоръчвания дозов диапазон. При плацебо-контролирани клинични проучвания за биполарна депресия честотата на ЕПС е била по-висока при пациентите, лекувани с quetiapine, отколкото при пациентите, лекувани с плацебо. (Вж. Раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции)

Късна дискинезия



Ако се появят признаци или симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на Seroquel XR (Вж. раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Невролептичен малигнен синдром

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

Тежка неутропения:

По време на клинични проучвания със quetiapine се съобщава нечесто 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. По време на пост-маркетинговия опит левкопенията и/или неутропенията преминават след спиране на терапията с quetiapine. Възможни рискови фактори за неутропенията включват предшестващ малък брой бели кръвни клетки и анамнеза за лекарствено индуцирана неутропения. Приемът на Quetiapine трябва да се преустанови при пациенти с брой на неутрофилите $<1 \times 10^9/L$. 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. раздел 5.1).

Взаимодействия

Вж. също раздел 4.5. Взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие.

Съпътстващото приложение на quetiapine с мощни индуктори на чернодробните ензими като карбамазепин или фенитоин значително намалява системната плазмена концентрация на quetiapine, което може да повлияе ефикасността на терапията със quetiapine. При пациенти, получаващи индуктор на чернодробните ензими, започването на терапия със Seroquel XR трябва да стане само ако лекуващият лекар прецени, че ползата от Seroquel XR 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 quetiapine. Подходящото клинично мониториране е желателно при диабетици и пациенти с рискови фактори за развитие на диабет (вж. също раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Липиди

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



Удължаване на QT-интервала

По време на клинични изпитвания и при приложение съобразно кратката характеристика на продукта, приложението на quetiapine не е било свързано с персистиращо удължаване на абсолютния QT-интервал. Въпреки това при предозиране (вж. раздел 4.9) е наблюдавано удължаване на QT-интервала. Както при другите антипсихотици, quetiapine трябва да се прилага с повишено внимание, когато е предписан при пациенти със сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължаване на QT-интервала. Quetiapine 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 хипомагнезиемия (вж. Раздел 4.5).

Реакции на отнемане

Остри симптоми на отнемане като гадене, повръщане и безсъние са описани след внезапно спиране на антипсихотици, включително и quetiapine. Препоръчва се постепенно спиране на терапията (вж. Раздел 4.8).

Пациенти в напреднала възраст с психоза свързана с деменция

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

Приблизително 3-кратно увеличен риск от мозъчно-съдови нежелани събития е бил 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 XR трябва да се използва с внимание при пациенти с рискови фактори за мозъчен инсулт.

При мета-анализ на атипични антипсихотични лекарства, беше 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 quetiapine при същата популация пациенти (n=710); средна възраст 83 години (диапазон 56-99 години), рискът от смъртност при третираните със quetiapine пациенти беше 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 quetiapine и смъртта при пациенти с деменция в напреднала възраст.

Лактоза

Seroquel XR 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 quetiapine в комбинация с divalproex или lithium са ограничени и могат да бъдат тежки до



тежки манийни епизоди са ограничени, въпреки че комбинираната терапия е с добра поносимост (вж. раздели 4.8 и 5.1). Данните показват адитивен ефект на седмица 3. Второ проучване не е демонстрирало адитивен ефект на седмица 6.

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

С оглед на първичните ефекти върху централната нервна система на quetiapine, Seroquel XR 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 quetiapine. В едно проучване за лекарствени взаимодействия на quetiapine при здрави доброволци, едновременното приложение на quetiapine (доза от 25 mg) с ketoconazole, CYP3A4 инхибитор, е довело до 5-8кратно повишение на AUC на quetiapine. Въз основа на това едновременната употреба на quetiapine с CYP3A4 инхибитори е противопоказано. Също така не се препоръчва приема на quetiapine със сок от грейпфрут.

При проучване с многократно дозиране при пациенти за оценка на фармакокинетиката на quetiapine, прилаган преди и по време на лечение с carbamazepine (известен индуктор на чернодробни ензими), едновременното приложение на карбамазепин значително е увеличило клирънса на quetiapine. Това увеличение на клирънса е намалило системната експозиция на quetiapine (измерена чрез AUC) до средно 13 % от експозицията при самостоятелно прилагане на quetiapine, 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 XR. Едновременното приложение на quetiapine с phenytoin (друг индуктор на микрозомалните ензими) предизвиква значително повишение на клирънса на quetiapine с приблизително 450 %. При пациенти, получаващи индуктор на чернодробните ензими, започването на терапия със Seroquel XR трябва да стане само ако лекарят прецени, че ползата от Seroquel XR 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 quetiapine 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 quetiapine не се променя значимо при едновременно приемане с антипсихотиците risperidone или haloperidol. Съпътстващото приложение на quetiapine и thioridazine е предизвиквало увеличение на клирънса на quetiapine с приблизително 70 %.



Фармакокинетиката на quetiapine 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 quetiapine не се променят в клинично значима степен, когато са прилагани едновременно.

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

Трябва да се внимава, когато quetiapine 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 фетуса. Поради това по време на бременност Seroquel XR трябва да се употребява само ако ползата оправдава потенциалния риск. При проследяване на бременности, при които е прилаган quetiapine са наблюдавани неонатални симптоми на отнемане.

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

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Като се имат предвид първичните ефекти върху централната нервна система, quetiapine може да повлияе дейността, 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 quetiapine 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

Нарушения на имунната система

Нечести: Свръхчувствителност

Много редки: Анафилактична реакция⁷

Нарушения на метаболизма и храненето

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

Нарушения на нервната система

Много чести: Замаяност⁴, сомнолентност², главоболие

Чести: Синкоп⁴

Нечести: Гърч¹, Синдром на неспокойните крака, Дизартрия

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: Дисфагия⁸

Хепато-билиарни нарушения

Редки: Жълтеница⁶

Много редки: Хепатит⁶

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: Ангиоедем⁶, синдром на Steven Johnson⁶



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: Приапизъм

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести Симптоми на отнемане (прекъсване)^{1, 11}

Чести: Лека астения, периферен едем

Редки: Злокачествен невролептичен синдром¹

Проучвания

Много чести: Увеличение в нивата на серумните триглицериди¹²

Увеличение на общия холестерол (предимно LDL холестерола)¹³

Чести: Покачване на теглото¹⁰, увеличение на серумните трансаминази (ALT, AST)³, понижен брой на неутрофилите⁷, увеличение на кръвната захар до хипергликемични нива⁹

Нечести: Увеличения на гама-GT нивата³

- (1) Вж. раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.
- (2) Сомнолентност може да се появи по време на първите две седмици на лечение и обикновено изчезва с продължаване на лечението със quetiapine.
- (3) Асимптоматично повишаване нивото на серумната трансаминаза (ALT, AST) или gamma-GT нива е наблюдавано при някои пациенти на quetiapine. Това повишение обикновено е било обратимо при продължение на лечението със quetiapine.
- (4) Както при други антипсихотици с алфа -1 адренергична блокадна активност, quetiapine може обичайно да предизвика ортостатична хипотензия, свързана със замаяване, тахикардия и при някои пациенти синкоп, особено по време на първоначалното титриране на дозата (Вж. раздел 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба)
- (5) Екзацербация на предшестващ диабет са съобщавани в много редки случаи
- (6) Изчисляването на честотата за тези нежелани реакции е въз основа само на постмаркетинговите данни на лекарствената форма на Seroquel с незабавно освобождаване.
- (7) При проучавания 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 била 1.72% при пациенти, лекувани със SEROQUEL, 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 $< 0.5 \times 10^9/L$ беше 0.21% при пациенти, лекувани със SEROQUEL, и 0% при плацебо, а



- честота на случаи с неутрофилен брой $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$ беше 0.75% при пациенти, лекувани със SEROQUEL, и 0.11% при плацебо.
- (8) Увеличение на нивата на дисфагия със SEROQUEL спрямо плацебо е наблюдавано само в проучванията при биполярна депресия
 - (9) Стойности на кръвната захар на гладно $\geq 126\text{mg/dL}$ или след хранене $\geq 200\text{mg/dL}$, отчетени поне веднъж.
 - (10) Среща се предимно в ранните седмици от терапията.
 - (11) 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 16.0% при quetiapine и 7.3% при плацебо. Общата честота на отделните нежелани събития (като инсомния, замаяност, главоболие, диария, повръщане, световъртеж и раздразнителност) не превишава 6.7% при нито една терапевтична група и обикновено те изчезват след първата седмица от прекъсване на терапията.
 - (12) Триглицериди $\geq 200\text{ mg/dL}$ отчетени поне веднъж
 - (13) Холестерол $\geq 240\text{ mg/dL}$ отчетен поне веднъж

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

В краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания при шизофрения и биполярна мания сумарната честота на екстрапирамидни симптоми е била сходна с плацебо (шизофрения: 7.8% за quetiapine и 8.0% за плацебо; биполярна мания: 11.2% за quetiapine и 11.4% за плацебо). При краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания при биполярна депресия сумарната честота на екстрапирамидните симптоми е била 8.9% при quetiapine в сравнение с 3.8% при плацебо, въпреки че честотата на индивидуалните нежелани събития (напр. акатизия, екстрапирамидно нарушение, тремор, дискинезия, дистония, неспокойство, неволеви мускулни контракции, психомотрна хиперактивност и мускулна ригидност) са били като цяло ниски и не са надвишавали 4% и при двете терапевтични групи. При дългосрочни проучвания при шизофрения и биполярно разстройство сумарната честота на възникналите по време на лечението екстрапирамидни симптоми е била сходна между quetiapine и плацебо. Лечението с quetiapine е било 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 по-нататъшно снижаване в периода на дългосрочно лечение. В почти всички случаи спирането на лечението със Seroquel е било 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 quetiapine да причинява клинично значим хипотиреоидизъм.

4.9. Предозиране

При клинични проучвания е съобщено за преживяване при остро предозиране до 30 g quetiapine. 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 quetiapine.

От пост-маркетинговия опит има много редки съобщения за самостоятелно предозиране на quetiapine, 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. раздел 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 quetiapine. 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 била проучена, трябва да се има предвид прилагането на стомашна промивка при остри натравяния и ако е възможно да бъде извършена в рамките на 1 час след поглъщането. Трябва да се има предвид прием на активен въглен.

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

Quetiapine е атипично антипсихотично средство. Quetiapine и активният човешки плазмен метаболит norquetiapine взаимодейства с широк спектър невротрансмиторни рецептори. Quetiapine и Norquetiapine 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, norquetiapine има висок афинитет към норадреналиновия транспортер (NET). Quetiapine и norquetiapine имат също така и висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните α₁-рецептори, с по-



нисък афинитет към адренергичните α_2 и серотонин 5HT_{1A}-рецептори. Quetiapine няма забележим афинитет към холинергичните, мускариновите или бензодиазепиновите рецептори.

Фармакодинамични свойства

Quetiapine 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, неврохимичен индекс на блокадата на D₂-допаминовия рецептор.

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

Клинична ефективност

Ефикасността на Seroquel XR при лечението на шизофрения беше демонстрирана в едно 6-седмично, плацебо-контролирано проучване при пациенти, които отговарят на DSM-IV критериите за шизофрения и едно активно-контролирано проучване за превключване от Seroquel IR –към Seroquel XR при клинично стабилни пациенти с шизофрения.

Първичната проследявана променлива в плацебо-контролираното проучване е промяната в крайната оценка по общата скала за оценка PANSS спрямо изходната оценка. Seroquel XR 400 mg/ден, 600 mg/ден и 800 mg/ден беше свързан със статистически значими подобрения на психотичните симптоми в сравнение с плацебо. Ефектът от дозите от 600 mg и 800 mg беше по-голям от доза от 400 mg. В 6-седмичното активно контролирано проучване с превключване първичната променлива на резултата, е делът пациенти, при които има липса на ефикасност, т.е. които прекъсват проучваното лечение поради липса на ефикасност или при които общата оценка по PANSS нараства с 20 % или повече на всяка една визита спрямо рандомизационната. При пациенти стабилизирани на Seroquel IR 400 mg до 800 mg, ефикасността беше запазена при преминаването им към еквивалентна дневна доза от Seroquel XR, даван веднъж дневно.

При дългосрочно проучване на пациенти със стабилизирана шизофрения, поддържани със Seroquel XR за 16 седмици, Seroquel XR беше по-ефективен от плацебо за предотвратяване на рецидив. Оценените рискове за рецидив след 6



месеца терапия бяха 14,3% за Seroquel XR терапевтичната група сравнени с 68,2% за плацебо. Средната доза беше 669 mg. Нямаше допълнителни находки по безопасността свързани с терапията със Seroquel XR до 9 месеца (средно 7 месец). В частност, докладите за нежелани екстрапирамидални реакции и наддаване на тегло не се увеличават при по-дългосрочно лечение със SEROQUEL XR.

За разлика от много други антипсихотици, quetiapine не предизвиква постоянно повишение нивата на пролактин, което се смята за особеност на атипичните антипсихотици. В едно клинично проучване с многократно приложение на фиксирани дози при пациенти с шизофрения няма разлика в нивата на пролактина между quetiapine в препоръчаните дозови граници и плацебо.

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

При лечението на средно тежки до тежки манийни епизоди, монотерапия със quetiapine демонстрира много по-висока ефикасност от плацебо за понижаване на манийните симптоми в 3-та и 12-та седмица, при две проучвания. Ефектът на Seroquel XR е бил сигнификантен на ден 4 и се е запазил до края на 3-седмичното проучване. Seroquel XR е бил дозиран в диапазон от 400 до 800 mg дневно, като средната дневна доза е била приблизително 600 mg. Данните за quetiapine 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. Второ проучване не демонстрира адитивен ефект на седмица 6.

В клинично проучване при пациенти с депресивни епизоди при биполярно I или II разстройство със или без бързо циклиращи епизоди Seroquel XR 300 mg е показал по-висока ефикасност в сравнение с плацебо при редуцията на общата оценка по скалата MADRS. Антидепресивният ефект на Seroquel XR е бил сигнификантен на ден 8 (седмица 1) и се е запазил до края на проучването (седмица 8).

В 4 допълнителни клинични проучвания с quetiapine 64% от пациентите, лекувани с quetiapine, са получили най-малко 50% подобрене в общата оценка по скалата MADRS в сравнение с 46% от пациентите, лекувани с плацебо. Наблюдаван е сходен антидепресивен ефект при 300 mg и 600 mg при острото лечение. Антидепресивният ефект е бил сигнификантен на ден 8 (седмица 1). Наблюдавани са по-малко епизоди на мания, възникнала по време на лечение, с quetiapine отколкото при плацебо. Антидепресивният ефект е продължил до 52-ра седмица и quetiapine е намалил риска от възникване на рецидивиращо разстройство на настроението (манийно или депресивно) с 49% (рискът от възникване на разстройство на настроението при quetiapine спрямо плацебо е бил редуциран с 41% за доза от 300 mg и с 55% за доза от 600 mg). Quetiapine е превъзхождал плацебо при лечение на симптомите на тревожност, свързани с биполярна депресия, оценено чрез средната промяна от изходно ниво до седмица 8 в общата оценка по скалата HAM-A.



В две проучвания за профилактика на рецидивите, оценяващи quetiapine в комбинация с тимостабилизатори, при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди комбинацията с quetiapine 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). Рискът от рецидивирание на събитието е бил редуциран със 70%. Quetiapine е прилаган два пъти дневно в доза от 400 mg до 800 mg на ден като комбинирана терапия с литий или валпроат.

Няма повишен риск от суицидно поведение или идеация с quetiapine в сравнение с плацебо при биполярна депресия или при проучвания за профилактика на рецидивирането.

В едно дългосрочно проучване за оценка на предотвратяването на рецидиви при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди quetiapine превъзхожда плацебо по отношение на увеличаване продължителността на времето до рецидив (манийен, смесен или депресивен) при пациенти с биполярно I разстройство. Ефикасността на quetiapine не се ограничава до специфични подгрупи пациенти (по отношение на възраст, пол, раса, честота на цикличност на епизодите или регион). Понижението на риска е със 74%, 73% и 75% за смесени, манийни и депресивни епизоди. При сравняване на продължително лечение с quetiapine спрямо превключване на литий, резултатите показват, че при пациенти отговорили на остро лечение с quetiapine, превключването на литий не предлага допълнителна полза по отношение на предотвратяването на рецидив.

Не е наблюдаван повишен риск от суицидно поведение или мисли с quetiapine в сравнение с плацебо при проучвания за биполярна депресия или предотвратяване на рецидиви.

5.2. Фармакокинетични свойства

Quetiapine се резорбира добре и се метаболизира в голяма степен след перорално приложение. Quetiapine се свързва с плазмените протеини около 83 %. Равновесните пикови моларни концентрации на активния метаболит на norquetiapine са 35 % от тези, наблюдавани за quetiapine. Фармакокинетиките на quetiapine и norquetiapine са линейни в рамките на одобрения дозов диапазон. Кинетиката на quetiapine не се различава при мъже и жени.

Seroquel XR достига максимални плазмени концентрации приблизително 6 часа след приемане (T_{max}). Seroquel XR показва дозо-пропорционална фармакокинетика за дози до 800 mg, приемани веднъж дневно. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата плазмена концентрация - време (AUC) за Seroquel XR прилаган веднъж дневно са сравними с тези, постигнати при същата дневна доза от quetiapine fumarate с незабавно



освобождаване (Seroquel IR), прилаган два пъти дневно. Елиминационният полуживот на norquetiapine и quetiapine е приблизително 12 и 7 часа, респективно. Средният клирънс на quetiapinea при лица в напреднала възраст е приблизително с 30 % до 50 % по-нисък от този при възрастните между 18 до 65 години.

Няма клинично значими разлики при наблюдавания явен перорален клирънс (CL/F) и експозицията на quetiapine между индивиди с шизофрения и биполарно разстройство.

Средният плазмен клирънс на quetiapinea се намалява приблизително с 25 % при лица с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), но индивидуалните стойности на клирънса са в граници при нормални лица. Средната моларна дозова фракция на свободния quetiapine и активния човешки плазмен метаболит norquetiapine е $< 5 \%$, екскретирани в урината.

Quetiapine се подлага на значителен метаболизъм в черния дроб, като на изходното съединение се падат под 5 % от непроменения лекарствен материал в урината или фекалиите след въвеждане на белязан quetiapine. Приблизително 73 % от радиоактивността се екскретира с урината и 21 % с фекалиите. Средният плазмен клирънс на quetiapine намалява с приблизително 25 % при лица с установено чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Тъй като quetiapine се метаболизира екстензивно в черния дроб, се очакват увеличени плазмени нива при популация с увреден черен дроб. При тези пациенти може да се наложи коригиране на дозата (вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение).

Проучванията *in vitro* са установили, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медиран метаболизъм на quetiapine. Norquetiapine е първично формиран и елиминиран през CYP3A4.

Доказано е, че quetiapine и няколко негови метаболити (вкл. norquetiapine) са слаби инхибитори на активността на човешките цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, но само в концентрации поне 5 до 50 пъти по-високи от тези, наблюдавани при препоръчаната дневна доза за човека от 300 до 800 mg дневно. Въз основа на тези резултати *in vitro*, малко вероятно е едновременното приложение на quetiapine с други лекарства да доведе до клинически значимо лекарствено инхибиране на цитохром P450 медиран метаболизъм на другото лекарство. От проучвания при животни се установява, че quetiapine може да индуцира цитохром P450 ензимите. Въпреки това, в проучване за специфични лекарствени взаимодействия при психотични пациенти, не се откри нарастване на цитохром P450 активността след прием на quetiapine.

При проучване, изследващо ефектите на храната върху бионаличността на quetiapine, бе установено, че храна, богата на мазнини, предизвиква статистически значимо увеличаване на C_{max} и AUC на SEROQUEL XR от 44% до 52% и от 20% до 22%, респективно, за таблетките от 50 mg и 300 mg. За сравнение леката храна няма значителен ефект върху C_{max} или AUC на quetiapine. Увеличението на



експозицията не е клинично значимо и следователно SEROQUEL XR може да се приема със или без храна.

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 *supraorbitalis* - хипертрофия на фоликуларните клетки, понижаване на плазмените Т3 нива, понижаване на концентрацията на хемоглобин и броя на червени и бели кръвни клетки; при кучета - помътняване на лещата и катаракта. Въз основа на тези находки ползата от лечението с quetiapine 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

Макрогол 400

Титанов диоксид(E171)

Железен оксид, жълт (E172) (50, 200 и 300 mg таблетки)

Железен оксид, червен (E172) (50 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+PCTFE/ алуминиеви блистери



Таблетки	Съдържание на 1 опаковка	Блистери
50 mg, 200 mg, 300 mg и 400 mg таблетки	30 таблетки	3 блистера от 10 таблетки
	60 таблетки	6 Блистера от 10 таблетки

Възможно е да не се маркетират всички изброени големини от опаковките.

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 XR 50 mg: 20070113
Seroquel XR 200 mg: 20070110
Seroquel XR 300 mg: 20070111
Seroquel XR 400 mg: 20070112

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

2007-11-16

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

2008-03-24

