

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

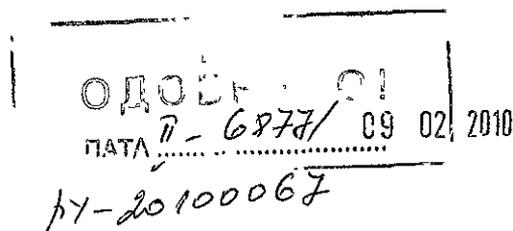
Sofrel 25 mg, film-coated tablets
Софрел 25 mg филмирани таблетки

Sofrel 100 mg, film-coated tablets
Софрел 100 mg филмирани таблетки

Sofrel 150 mg, film-coated tablets
Софрел 150 mg филмирани таблетки

Sofrel 200 mg, film-coated tablets
Софрел 200 mg филмирани таблетки

Sofrel 300 mg, film-coated tablets
Софрел 300 mg филмирани таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка от 25 mg съдържа 25 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапин фумарат).
Всяка таблетка от 100 mg съдържа 100 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапин фумарат).
Всяка таблетка от 150 mg съдържа 150 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапин фумарат).
Всяка таблетка от 200 mg съдържа 200 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапин фумарат).
Всяка таблетка от 300 mg съдържа 300 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапин фумарат).

Помощни вещества:

Всяка таблетка от 25 mg съдържа 0,30 mg лактоза, безводна.
Всяка таблетка от 100 mg съдържа 1,20 mg лактоза, безводна.
Всяка таблетка от 150 mg съдържа 1,80 mg лактоза, безводна.
Всяка таблетка от 200 mg съдържа 2,39 mg лактоза, безводна.
Всяка таблетка от 300 mg съдържа 3,59 mg лактоза, безводна.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Софрел 25 mg са розови, кръгли, двойно изпъкнали, филмирани таблетки
Софрел 100 mg са жълти, кръгли, двойно изпъкнали, филмирани таблетки
Софрел 150 mg са кремави, кръгли, двойно изпъкнали, филмирани таблетки
Софрел 200 mg са бели, кръгли, двойно изпъкнали, филмирани таблетки
Софрел 300 mg са бели, продълговати, филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.
Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Лечение на шизофрения.
- Лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство.



- Лечение на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Софрел може да се приема с или без храна.

За лечение на шизофрения

Кветиапин трябва да се прилага два пъти на ден. За първите четири дни на лечението общата дневна доза 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 дозата трябва да се титрира до обичайната ефективна доза от 300 до 450 mg дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимост на всеки отделен пациент дозата може да се адаптира в рамките на 150 – 750 mg/ден.

За лечение на умерени до тежки манийни епизоди, асоциирани с биполарно разстройство

Кветиапин трябва да се прилага два пъти на ден. В първите четири дни от лечението общата дневна доза е 100 mg (1-ви ден), 200 mg (2-ри ден), 300 mg (3-ти ден) и 400 mg (4-ти ден). Последващо адаптиране на дозировката до 800 mg дневно до 6-тия ден трябва да се прави с не повече от 200 mg на ден.

Дозата може да се адаптира според клиничния отговор и поносимост на всеки пациент в рамките от 200 до 800 mg дневно. Обичайната ефективна доза е в интервала от 400 до 800 mg/ден.

За лечение на депресивни епизоди при биполарно разстройство

Кветиапин трябва да се прилага веднъж дневно преди лягане. Дневната доза за първите четири дни на лечението е 50 mg кветиапин (1-ви ден), 100 mg кветиапин (2-ри ден), 200 mg кветиапин (3-ти ден) и 300 mg кветиапин (4-ти ден). Препоръчаната дневна доза е 300 mg кветиапин.

При клинични проучвания не е установена допълнителна полза при групата, приемала 600 mg при сравнение с групата, приемала 300 mg (виж т. 5.1). Доза от 600 mg може да е полезна при отделни пациенти. Дози, по-високи от 300 mg кветиапин трябва да се прилагат от лекар с опит в лечението на биполарно разстройство. При отделни пациенти, в случай на притеснение относно поносимостта, клиничните проучвания се показали, че може да се обмисли намаляване на дозата до минимум от 200 mg кветиапин.

Дозировка при специални популации

Пациенти в напреднала възраст:

Като другите антипсихотици Софрел трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в напреднала възраст, особено в началния период на лечение. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на пациента може да се наложи дозата да се титрира по-бавно и да се прилага по-ниска дневна терапевтична доза от тази, която се използва при по-млади пациенти. Средният плазмен клирънс на кветиапин е намален с 30-50% при пациенти в напреднала възраст в сравнение с по-млади пациенти.

Ефикасността и безопасността не е оценена при пациенти над 65 години с депресивни епизоди в рамките на биполарно разстройство.

Деца и юноши:

Безопасността и ефикасността на кветиапин не е оценена при деца и юноши.

Бъбречно увреждане:

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане:

Кветиапин се метаболизира значително в черния дроб. Поради това Софрел трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни чернодробни увреждания, особено в началния период на лечение. При пациенти с известно чернодробно увреждане лечението трябва да се започне с 25 mg дневно. Дозата трябва да се увеличава всеки ден с по 25-50 mg до достигане на ефективна доза, според клиничния отговор и поносимостта на пациента.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества на този лекарствен продукт.

Едновременното прилагане на инхибитори на цитохром Р450 3А4, като например HIV-протеазни инхибитори, азолни антимикотици, еритромицин, кларитромицин и нефазодон е противопоказано. (Виж също точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Самоубийство/ суицидни мисли или влошаване на клиничното състояние

Депресията при биполарно разстройство е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване или самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Рискът се запазва до настъпване на значима ремисия. Рискът се запазва до настъпване на значима ремисия. Тъй като подобрието може да не настъпи по време на първите няколко седмици лечение или повече, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно до настъпването на подобно подобриение. Общ клиничен опит е, че рискът от самоубийство може да се повиши през ранните етапи на възстановяване.

При клинични проучвания върху пациенти с голям депресивен епизод при биполарно разстройство е наблюдаван повишен риск от суицидно-свързани събития при пациенти на възраст под 25 години, лекувани с кветиапин при сравнение с тези, приемали плацебо (3,0% спрямо 0%, съответно).

В допълнение лекарят трябва да има предвид потенциалния риск от суицидно-свързани събития след внезапно спиране на лечението с кветиапин, дължащ се на известни рискови фактори на лекуваното заболяване.

Сомнолентност

Лечението с кветиапин е свързано със сомнолентност и съпътстващи симптоми, като седация (виж т. 4.8). При клинични проучвания на пациенти с биполарна депресия, началото обикновено е през първите 3 дни от лечението и е преобладаващо с лека до средна интензивност. Пациентите с биполарна депресия, изпитващи тежка по интензивност сомнолентност може да изискват по-често наблюдение за поне 2 седмици след началото на лечението, или докато симптомите се подобрят или може да е необходимо да се обмисли прекратяване на лечението.

Сърдечно-съдови заболявания

Софрел трябва да се прилага внимателно при пациенти с известно сърдечно-съдово или мозъчно-съдово заболяване или с други състояния, предразполагащи към хипотония. Кветиапин може да предизвика ортостатична хипотония, особено през периода на първоначално титриране на дозата. Ето защо, ако това се случи, трябва да се помисли за намаляване на дозата или за по-постепенно титриране.

Припадъци

В контролирани клинични проучвания не е имало разлика в честотата на проява на припадъци при пациенти, лекувани с кветиапин или с плацебо. Както и при другите антипсихотици, се препоръчва повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за припадъци. (Виж точка 4.8).

Екстрапирамидни симптоми

В плацебо контролирани клинични проучвания кветиапин се свързва с повишена честота на екстрапирамидни симптоми (ЕПС) при сравнение с плацебо при пациенти, лекувани за големи депресивни епизоди при биполарно разстройство. (Виж точка 4.8).

Късна дискинезия



Ако се появят признаци или симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на приема на Софрел. Симптомите на късна дискинезия могат да се влошат или дори да се появят след прекратяване на лечението. (Виж точка 4.8).

Невролептичен малигнен синдром

Невролептичен малигнен синдром се свързва с лечение с антипсихотични лекарства, включително кветиапин (виж точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променено психично състояние, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност и повишена креатин фосфокиназа. Ако това се случи, лечението със Софрел трябва да се прекрати и да се приложи подходящо лечение.

Тежка неутропения

В клинични проучвания на кветиапин са докладвани нечести случаи на тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$). Повечето случаи на тежка неутропения са възникнали в рамките на няколко месеца след започване на лечението с кветиапин. Не е имало явна дозова зависимост. Пост-маркетинговият опит показва, че след прекратяване на лечението с кветиапин е последвало обратно развитие на левкопенията и/или неутропенията. Възможни рискови фактори за неутропения включват предварително намален брой на бели кръвни клетки (левкоцити) и анамнеза за лекарствено индуцирана неутропения. Употребата на Софрел трябва да се прекрати при пациенти с брой на неутрофилите $< 1,0 \times 10^9/l$. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция и да се проследява броя на неутрофилите (докато те не надвишат $1,5 \times 10^9/l$). (Виж точка 5.1).

Взаимодействия

Виж също точка 4.5.

Едновременното приложение на кветиапин с мощни индуктори на чернодробните ензими, като например карбамазепин или фенитоин, намалява значително плазмените концентрации на кветиапин, което може да окаже влияние върху ефикасността на лечението. При пациенти, приемащи индуктор на чернодробните ензими, лечение с кветиапин трябва да се започва само ако лекарят прецени, че ползата от кветиапин превишава риска от отстраняване на индуктора. Важно е всяка промяна на дозата на индуктора да бъде постепенна и, ако е необходимо, да се замени с неиндуктор (например натриев валпроат).

Хипергликемия

Хипергликемия или обостряне на съществуващ диабет са докладвани в много редки случаи при лечение с кветиапин. Препоръчително е да се осъществява адекватно клинично наблюдение при диабетици и пациенти с рискови фактори за развитие на захарен диабет (виж също точка 4.8).

Липиди

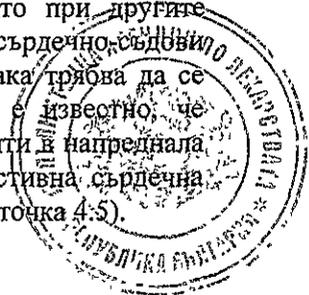
При клинични изпитвания с кветиапин е наблюдавано повишаване на триглицеридите, LDL и общия холестерол и намаляване на HDL холестерола (виж точка 4.8). повишаването на липидите трябва да се овладее както е клинично обосновано.

Метаболитен риск

Предвид наблюдаваните промени в теллото, кръвната захар (виж хипергликемия) и липидите, установени при клиничните проучвания, при отделни пациенти е възможно влошаване на метаболитния риск, който трябва да се овладее както е клинично обосновано.

Удължаване на QT интервала

При клинични проучвания и използване в съответствие с кратката характеристика на продукта кветиапин не е бил свързан с персистиращо удължаване на QT интервалите. При пост-маркетинговото проследяване се съобщава за удължаване на QT интервала с кветиапин в терапевтични дози (вж. точка 4.8) и при предозиране (вж. точка 4.9). Както при другите антипсихотици кветиапин трябва да се предписва внимателно на пациенти със сърдечно-съдови заболявания или с фамилен анамнеза за удължаване на QT интервала. Също така трябва да се внимава, когато се предписва кветиапин с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, или едновременно с невролептици, особено при пациенти в напреднала възраст, при пациенти със синдрома на вродено удължен QT интервал, конгестивна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагниемия (вж. точка 4.5).



Отнемане

Острите симптоми на отнемане, като безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, виене на свят и раздразнителност са описани след рязко спиране на кветиапин. Препоръчително е постепенно спиране на лечението за период от поне една или две седмици (виж точка 4.8).

Пациенти в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция

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

При рандомизирани плацебо контролирани проучвания в популация от пациенти с деменция, лекувани с някои атипични антипсихотици, е наблюдавано приблизително 3-кратно повишаване на риска от мозъчно-съдови нежелани реакции. Механизмът на този повишен риск не е известен. Не може да се изключи повишен риск при други антипсихотици или други популации пациенти. Софрел трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

При мета-анализ на атипични антипсихотични средства е съобщено, че при пациенти в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция, е налице повишен риск от смърт в сравнение с плацебо. При две 10-седмични плацебо контролирани проучвания с кветиапин в същата популация от пациенти (n=710; средна възраст: 83 години; между 56-99 години) честотата на смъртност при лекуваните с кветиапин пациенти е била 5,5% срещу 3,2 % в групата с плацебо. Пациентите в тези проучвания са починали от различни причини, съответстващи на очакванията за тази популация. Тези данне не доказват причинно-следствената връзка между лечението с кветиапин и смъртността при пациенти в напреднала възраст с деменция.

Дисфагия

Дисфагия (вж. точка 4.8) е наблюдавана при лечение с кветиапин. Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

Допълнителна информация

Данните за кветиапин в комбинация с дивалпрокс или литий при умерени до тежки манийни епизоди са ограничени; въпреки че комбинираното лечение се понася добре (вж. точка 4.8 и 5.1). Данните показват адитивен ефект през третата седмица.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат и не трябва да се приема от пациенти с рядко срещаните наследствени заболявания - непоносимост към галактоза, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Като се има предвид първичните ефекти на кветиапин върху централната нервна система, Софрел трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с лекарства с централно действие и с алкохол.

Цитохром P450 (CYP) 3A4 е основният ензим отговорен за цитохром P450-медириания метаболизъм на кветиапин. В едно проучване при здрави доброволци едновременното приложение на кветиапин (доза от 25 mg) с кетоконазол, инхибитор на CYP3A4, е довело до повишаване на AUC на кветиапин от 5 до 8 пъти. Следователно, едновременната употреба на кветиапин с инхибитори на CYP3A4 е противопоказана. Също така не е препоръчително консумирането на сок от грейпфрут по време на лечението с кветиапин.

При проучване с многократно дозиране при пациенти с цел оценка на фармакокинетиката на кветиапин, приложен преди и по време на лечение с карбамазепин (известен индуктор на чернодробните ензими), едновременното приложение с карбамазепин е повишило значително клирънса на кветиапин. Това повишаване е намалило системната експозиция на кветиапин (измерена чрез AUC) до средно 13% от експозицията по време на приложение само на кветиапин, въпреки че при някои пациенти е наблюдаван по-силен ефект. В резултат на това взаимодействие може да се получат по-ниски плазмени концентрации, които могат да повлияят върху ефикасността на Софрел. Едновременното приложение на кветиапин с фенитоин (друг индуктор

на микрозомалните ензими) е предизвикало значително повишаване на клирънса на кветиапин с приблизително 450%. При пациенти, приемащи индуктор на чернодробните ензими, лечение със Софрел трябва да се започва само ако лекарят прецени, че ползата от Софрел превишава риска от отстраняването на индуктора. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора да бъде постепенна и, ако е необходимо, да се замени с неиндуктор (например натриев валпроат) (виж също точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременно приложение с антидепресантите имипрамин (известен CYP 2D6 инхибитор) или флуокситин (известен CYP 3A4 и CYP 2D6 инхибитор).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременно приложение с антипсихотиците риспиридон или халоперидол. Едновременно приложение на кветиапин и тиоридазин води до приблизително 70% повишаване на клирънса на кветиапин.

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително след едновременно приложение със симетидин.

Фармакокинетиката на лития не се променя след едновременно приложение с Кветиапин.

Фармакокинетиката на натриев валпроат и кветиапин не се променят в клинично значима степен при едновременното им приложение.

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с най-често прилаганите сърдечно-съдови лекарствени продукти.

Трябва да се внимава при едновременно лечение с други лекарствени продукти, които могат да причинят електролитен дисбаланс или да удължат QT интервала.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността и ефикасността на кветиапин по време на бремеността при хора не са установени. До сега няма данни за увреждания при тестове върху животни. Въпреки това все още не са изследвани възможните ефекти върху очите на плода. След употреба на Софрел по време на бременост са наблюдавани симптоми на неонатална абстиненция. Поради това Софрел трябва да се прилага по време на бременост, само ако ползите превишават потенциалните рискове.

Степента на екскреция на кветиапин в кърмата не е известна. Поради това е препоръчително жени които кърмят да се предупреждават да избягват кърменето, докато приемат Софрел.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Софрел влияе силно върху способността за шофиране и работа с машини.

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

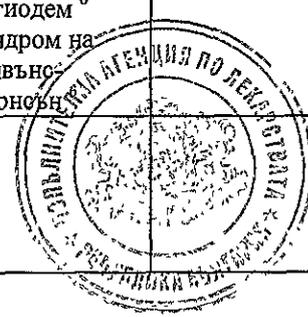
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните лекарствени реакции на Софрел са сомнолентност, замаяност, сухота в устата, лека астения, констипация, тахикардия, ортостатична хипотония и диспепсия. Както при другите антипсихотици, лечението със Софрел е свързано с наддаване на тегло, синкоп, невролептичен малигнен синдром, левкопения, неутропения и периферни отоци.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с лечението със Софрел, е представена в таблицата по-долу, във формат, препоръчан от Council for International Organization of Medical



| | Много чести ($\geq 1/10$) | Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) | Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) | Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) | Много редки ($< 1/10\ 000$) | С неизвестна честота |
|--|--|---|--|---|---|--------------------------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Левкопения ¹ | Еозинофилия Тромбоцитопения | | | Неутропения ¹ |
| Нарушения на имунната система | | | Свързчивостта | | Анафилактични реакции ⁶ | |
| Ендокринни нарушения | | Хиперпролактинемия ¹⁶ | | | | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | Повишен апетит | | | Захарен диабет ^{1,5,6} | |
| Психиатрични нарушения | | Паталогични сънища и кошмари | | | | |
| Нарушения на нервната система | Замаяност ^{4,17} Сомнолентност ^{2,17} Главоболие | Синкоп ⁴ Екстрапирамидни симптоми ^{1,13} | Гърч ¹ , Синдром на неспокойните крака, Дизартрия, Късна дискинезия ^{1,6} | | | |
| Сърдечни нарушения | | Тахикардия ⁴ | | | | |
| Очни нарушения | | Замъглено виждане | | | | |
| Съдови нарушения | | Ортостатична хипотония ^{4,17} | | | | |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Ринит | | | | |
| Стомашно-чревни нарушения | Сухота в устата | Констипация | Дисфагия ⁸ | | | |
| Хепато-билиарни нарушения | | | | Жълтеница ⁶ | Хепатит ⁶ | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | | | | Ангиодем ⁶ Синдром на Стивънс-Джонсън | |
| Нарушения на възпроизводната система и | | | | Приапизъм Галакторея | | |



| | | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|--|
| гърдата | | | | | | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Симптоми на отнемане (прекъсване) ^{1,10} | Лека астения Периферни отоци Раздразнителност | | Невролептичен и малигнен синдром ¹ | | |
| Изследвания | Повишаване на серумните нива на триглицеридите ¹¹ Повишаване на общия холестерол (предимно LDL холестерол) ¹² Понижаване на HDL холестерол ¹⁸ Повишаване на теллото ⁹ | Повишаване на серумните трансминази (ALT, AST) ³ , Намален брой на неутрофилите Повишаване на кръвната захар до хипергликемични нива ⁷ | Повишаване на гама-GT нивата ³ Намален брой на тромбоцитите ¹⁴ Удължаване на QT интервала ^{1,13,19} | Повишаване на кръвната креатин фосфокиназа ¹⁵ | | |

(1) Вижте точка 4.4.

(2) Възможно е да се появи сомнолентност, обикновено през първите две седмици на лечението, която по принцип изчезва при продължаване на приема на Софрел.

(3) При някои пациенти, приемащи Софрел, е наблюдавано асимптомно повишаване на нивата на серумните трансминази (ALT, AST) или на гама-GT нивата. Това повишаване обикновено е обратимо при продължаване на лечението с кветиапин.

(4) Както при други антипсихотици с алфа-1 адренергична блокадна активност, кветиапин може обикновено да предизвика ортостатична хипотония, свързана със замаяност, тахикардия, а при някои пациенти - и със синкоп, особено по време на началния период на титриране на дозата. (Виж точка 4.4).

(5) В много редки случаи е съобщавано за обостряне на съществуващ диабет.

(6) Изчисляването на честота на тези нежелани лекарствени реакции е въз основа само на постмаркетинговите данни.

(7) Стойности на кръвната захар на гладно ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l) или след хранене ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l), отчетени поне веднъж.

(8) Повишаване на честотата на дисфагия при кветиапин спрямо плацебо са наблюдавани само при клинични проучвания при биполарна депресия.

(9) Въз основа на повишаване на телесното тегло $c > 7\%$ спрямо изходното. Наблюдава се главно през началните седмици от лечението при възрастни

(10) Следните симптоми на отнемане са наблюдавани най-често при клинични изследвания с плацебо-контролирана монотерапия в остра фаза, които оценяват симптомите на отнемане: безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяност и раздразнителност. Честотата на тези реакции се понижава съществено 1 седмица след прекратяване на лечението.

(11) Триглицериди ≥ 200 mg/dL (≥ 2.258 mmol/L) отчетени поне веднъж.

(12) Холестерол ≥ 240 mg/dL (≥ 6.2064 mmol/L) отчетен поне веднъж. Повишаване на LDL холестерола с ≥ 30 mg/dL (≥ 0.769 mmol/L) е наблюдавано много често. При пациентите, които имат това повишаване средното изменение е 41.7 mg/dL (≥ 1.07 mmol/L).

(13) Виж текста по-долу.

(14) Тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/L$ отчетени поне веднъж.

(15) Въз основа на докладите за нежелани събития при клинични изследвания за повишени кръвни нива на креатинин фосфокиназа, които не са свързани с невролептичен малигнен синдром.

(16) Нива на пролактин (пациенти >18 години): >20 μ g/L ($>869,56$ pmol/L) при мъже, >30 ng/L (>1304.34 pmol/L) при жени по всяко време.



(17) Може да доведе до падания.

(18) HDL холестерол: <40 mg/dL (1.025 mmol/L) при мъже; <50 mg/dL (1.282 mmol/L) при жени по всяко време.

(19) Честота при пациенти, които имат промяна в QTc от <450 msec до \geq 450 msec с \geq 30 msec повишение. В плацебо-контролирани проучвания с кветиапин, средната промяна в честотата при пациенти с клинично значимо изменение, е подобна при кветиапин и плацебо.

Случаи на удължаване на QT-интервала, вентрикуларна аритмия, внезапна необяснима смърт, спиране на сърдечната дейност или "torsades de pointes" се съобщават при употреба на невролептици и се смятат за ефект на класа лекарствени продукти.

При краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания на шизофрения и биполарна мания обобщената честота на екстрапирамидни симптоми е подобна с тази при плацебо (шизофрения: 7,8% за кветиапин и 8,0% за плацебо; биполарна мания: 11,2% за кветиапин и 11,4% за плацебо). При краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания на биполарна депресия обобщената честота на екстрапирамидни симптоми е 8,9% за кветиапин в сравнение с 3,8% за плацебо, въпреки че честотата на отделните нежелани събития (напр. акатизия, екстрапирамидно нарушение, тремор, дискинезия, дистония, безпокойство, неволеви мускулни контракции, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) в повечето случаи е ниска и не надвишава 4% във всяка от групите.

Лечението с кветиапин е свързано със слабо дозо-зависимо намаляване на нивата на хормоните на щитовидната жлеза, особено на общия T_4 и на свободния T_4 . Понижението на общия и свободния T_4 е максимално в първите две до четири седмици от лечението с кветиапин, без по-нататъшно понижаване при дългосрочно лечение. В почти всички случаи спирането на лечението с кветиапин е свързано с обратно развитие на ефектите върху общия и свободен T_4 независимо от продължителността на лечението. По-малки снижения на общия T_3 и обратим T_3 са наблюдавани само при по-високи дози. Нивата на TBG не са се променяли и като цяло не са наблюдавани реципрочни повишения в TSH, няма индикации кветиапин да причинява клинично значим хипотиреозидизъм.

4.9 Предозиране

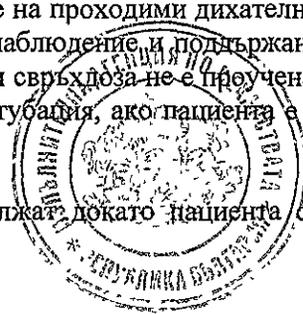
Фатален изход е докладван при клинични проучвания след остро предозиране с 13,6 g и при постмаркетингови при дози 6 g кветиапин самостоятелно. В същото време, е докладван случай на оцеляване след остро предозиране след прием на 30 g. Има много редки постмаркетингови съобщения за предозиране със самостоятелно приеман кветиапин, довели до смърт, кома или удължаване на QT интервала.

В общ план съобщените признаци и симптоми са резултат на засилване на известните фармакологични ефекти на активното вещество, като сънливост и седация, тахикардия и хипотония.

Пациентите с предшестващо тежко сърдечно-съдово заболяване, може да бъдат изложени на повишен риск от ефектите на предозиране. (Виж точка 4.4).

За кветиапин няма специфичен антидот. В случаи на тежка интоксикация трябва да се има предвид възможността за участие на много лекарствени продукти и е препоръчително да се провежда интензивно лечение, включващо освобождаване и поддържане на проходими дихателни пътища, осигуряване на адекватна оксигенация и вентилация, както и наблюдение 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 (след интубация, ако пациента е в безсъзнание) и на активен въглен заедно с лаксатив.

Внимателният медицински контрол и мониториране трябва да продължат докато пациента се възстанови.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотични средства; диазепини, оксазепини и тиазепини
АТС код: N05AH04.

Механизъм на действие

Кветиапин е атипичен антипсихотичен агент. Кветиапин и активния човешки плазмен метаболит N-дезалкил кветиапин (норкветиапин) взаимодействат с широк спектър невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и N-дезалкил кветиапин (норкветиапин) показват афинитет към мозъчни серотонинови (5HT₂) и допаминови D₁ и D₂ рецептори. Вероятно тази комбинация от рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 5HT₂ и по-слаба към D₂-рецепторите обуславя антипсихотичните свойства и предразположението към леки екстрапирамидни симптоми (ЕПС) на кветиапин. Допълнително, N-дезалкил кветиапин (норкветиапин) има висок афинитет към норепинефриновия преносител (NET). Кветиапин и N-дезалкил кветиапин (норкветиапин) също така имат висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните α₁ рецептори и по-нисък афинитет към адренергичните α₂ и серотонин 5HT_{1A} рецептори. Кветиапин няма значим афинитет към холинергичните мускаринови или бензодиазепинови рецептори.

Фармакодинамични ефекти

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност, като условно-рефлекторно избягване. Той също така блокира ефектите на допаминовите антагонисти, което се демонстрира поведенчески или електро-физиологично, и повишава метаболитните концентрации на допамин, неврохимичен индекс на D₂-рецепторна блокада.

В предклинични изследвания на тенденцията за предизвикване на ЕПС се отличава от стандартните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не води до развитие на свръхчувствителност на допаминовите D₂-рецептори след хронично приложение. Кветиапин предизвиква само слаба катаlepsия в доза, блокираща ефективно допаминовите D₂-рецептори. Кветиапин показва селективност по отношение на лимбичната система чрез предизвикване на деполаризираща блокада на мезолимбичния дял, но не и на нитростриалните допамин-съдържащи неврони след хронично приложение. Кветиапин показва минимална склонност да предизвиква дистония в халоперидол-сенсibiliзирани или нетретирани с лекарства маймуни Cebus след остро и хронично приложение (виж т. 4.8).

Клинична ефикасност

В три плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи пациенти с шизофрения, приемащи различни дози кветиапин не са наблюдавани различия между кветиапин и плацебо групите по отношение на честотата на ЕПС или едновременната употреба на антихолинергични средства. Плацебо-контролирано проучване, оценяващо фиксирани дози кветиапин в интервала от 75 до 750 mg/дневно не дава доказателства за засилване на ЕПС или съпътстващо лечение с антихолинергични средства.

В четири плацебо контролирани клинични проучвания, оценяващи дози на кветиапин до 800 mg/ден за лечение на умерени до тежки манични епизоди, две от които като монотерапия и две като допълнителна терапия към литий или дивалпроекс, няма разлика между групите за лечение с кветиапин и плацебо по отношение на честотата на ЕПС или на едновременната употреба на антихолинергични средства.

При плацебо-контролирани проучвания при пациенти в напреднала възраст, със свързана с деменция психоза, честотата на мозъчно-съдовите нежелани събития на 100 пациента не е по-висока в групата, третирана с кветиапин в сравнение с групата, третирана с плацебо.

При две изследвания, оценяващи монотерапия при умерени до тежки манични епизоди, кветиапин демонстрира по-висока ефикасност в сравнение с плацебо по отношение на намаляване на



манийните симптоми на 3-та и 12-та седмица. Няма данни от продължителни изпитвания, които да показват способност на кветиапин да предотврати последващи манийни или депресивни епизоди. Данните от комбинирано лечение с дивалпрокс или литий при умерени до тежки манийни епизоди на 3-та и 6-та седмици са ограничени, въпреки че комбинираната терапия е понасяна добре. Данните показват адитивен ефект на 3-та седмица. Друго проучване не показва адитивен ефект на 6-та седмица.

Средната медианна доза на кветиапин от последната седмица на лечение при пациентите, при които има клиничен отговор, е приблизително 600 mg дневно и приблизително 85% от тези пациенти са в дозови граници от 400 до 800 mg дневно.

При 4 клинични проучвания с продължителност 8 седмици, при пациенти с умерени до тежки депресивни епизоди при биполарно I или II разстройство, кветиапин IR 300 mg и 600 mg е значително по-ефективен в сравнение с плацебо за съответните мерки за полза: средно подобрене на общата оценка по скалата MADRS и отговор определен като поне 50% подобрене в общия резултат MADRS спрямо изходното ниво. Няма разлика в степента на ефекта между пациентите, приемали 300 mg кветиапин IR и тези, приемали доза 600 mg.

В разширената фаза на две от тези проучвания е показано, че продължителното лечение на пациенти, отговарящи на терапията с кветиапин IR 300 или 600 mg е ефикасно, при сравнение с плацебо, по отношение на депресивните симптоми, но не и по отношение на манийните симптоми.

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

Клиничните проучвания показват, че кветиапин е ефективен когато се прилага два пъти дневно, въпреки че, кветиапин има фармакокинетичен полуживот приблизително 7 часа. Това се потвърждава и от данните от изследване с позитронно-емисионна томография (ПЕТ), която идентифицира, че кветиапин заема 5HT₂- и D₂-рецепторите до 12 часа. Безопасността и ефикасността на дози по-високи от 800 mg дневно не са изследвани.

Дългосрочната ефективност на кветиапин IR за превенция на рецидивите не е потвърдена в слепи клинични проучвания. При отворени проучвания, при пациенти с шизофрения, кветиапин е ефективен за поддържане на клиничното подобрене при продължителна терапия при пациенти, показали първоначален терапевтичен отговор, което предполага известна дългосрочна ефективност.

При плацебо-контролирани клинични проучвания на монотерапия, при пациенти с начален брой на неутрофили $\geq 1.5 \times 10^9/L$, честотата на поява на поне едно отчитане $< 1.5 \times 10^9/L$ е 1,72% при пациенти, лекувани с кветиапин, в сравнение с 0,73% при плацебо-третираните пациенти. При всички клинични проучвания (плацебо-контролирани, отворени, с активен компаратор; пациенти с начален брой неутрофили $\geq 1.5 \times 10^9/L$) честотата на поне едно отчитане на брой на неутрофили $< 0.5 \times 10^9/L$ е 0,21% при пациенти, лекувани с кветиапин и 0% при пациенти, приемали плацебо и честотата на поне едно отчитане $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$ е 0,75% при пациентите, лекувани с кветиапин и 0,11% при плацебо групата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Кветиапин се абсорбира добре и се метаболизира значително при перорално приложение. Бионаличността на кветиапин не се повлиява значимо от едновременното приемане с храна. Кветиапин се свързва с плазмените протеини приблизително 83%. Равновесните пикови молярни концентрации на активния метаболит N-дезалкил кветиапин (норкветиапин) са 35% от



наблюдаваните за кветиапин. Елиминационният полуживот на кветиапин и на N-дезалкил кветиапин (норкветиапин) е приблизително, съответно 7 и 12 часа.

Фармакокинетиките на кветиапин и N-дезалкил кветиапин (норкветиапин) са линейни в рамките на одобрения дозов интервал. Кинетиката на кветиапин не се различава при мъже и жени.

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

Средният плазмен клирънс на кветиапин се намалява с приблизително 25% при лица с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под $30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$), но индивидуалните стойности на клирънса са в границите за нормални лица. Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активния метаболит в човешката плазма N-дезалкил кветиапин (норкветиапин), която се отделя в урината, е <5%.

Кветиапин се метаболизира значително от черния дроб, като на изходното съединение се падат малко от 5% от непроменения лекарствен материал в урината или фекалиите, след въвеждането на радиоактивно-белязан кветиапин. Преобладаващо 73% от радиоактивността се екскретира с урината и 21% с фекалиите. Средният плазмен клирънс на кветиапин намалява с приблизително 25% при лицата с известно чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин се метаболизира значително в черния дроб, очаква се повишаване на плазмените нива в популацията с чернодробно увреждане. При тези пациенти може да се наложи адаптиране на дозата (вж. точка 4.2).

Прочванията *in vitro* са установили, че CYP3A4 е основният ензим отговорен за метаболизма на кветиапин, медиран от цитохром P450. N-дезалкил кветиапин (норкветиапин) се формира и елиминира главно чрез CYP3A4.

Установено е, че кветиапин и няколко негови метаболити (включително N-дезалкил кветиапин, изветен като норкветиапин) са слаби инхибитори на активността *in vitro* на човешките цитохромни ензими P450, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Инхибирането *in vitro* на CYP се наблюдава само при концентрации приблизително 5 до 50 пъти по-високи от тези, наблюдавани при дневна доза при хора от 300 до 800 mg. Въз основа на тези *in vitro* резултати, малко вероятно е едновременното приложение на кветиапин с други лекарства да доведе до клинично значимо лекарствено инхибиране на медирания от цитохром P450 метаболизъм на другото лекарство. От проучванията върху животни се установява, че кветиапин може да индуцира цитохром P450 ензимите. Въпреки това, в проучване на специфични лекарствени взаимодействия при психотични пациенти, е установено, че няма увеличаване на активността на цитохром P450 след прилагане на кветиапин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Серия *in vitro* и *in vivo* проучвания не са доказали генотоксичност. При лабораторни животни, изложени на клинично значими нива на експозиция, са били наблюдавани следните проблеми, които все още не са потвърдени в дългосрочни клинични проучвания:

При плъхове е наблюдавано отлагане на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни *Syngnathus* – хипертрофия на фоликуларните клетки, намаляване на плазмените нива на T₃, понижаване на концентрацията на хемоглобин и на броя на червените и белите кръвни клетки; а при кучета – помътняване на лещата и катаракта.

Като се имат предвид тези находки, ползите от лечението с кветиапин трябва да се балансират спрямо рисковете за безопасността за пациента.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката



Повидон К30 (E1201)
Целулоза, микрокристална (E460)
Калциев хидрогенфосфат дехидратиран
Натриев нишестен гликолат тип С
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат (E572)

Обвивка

Хипромелоза (E464)
Лактоза монохидрат
Макрогол 3350
Триацетин
Титаниев диоксид (E171)

Таблетките от 25 mg съдържат също червен железен оксид (E172) и жълт железен оксид (E172)
Таблетките от 100 mg и 150 mg съдържат и жълт железен оксид (E172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от непрозрачно PVC/Al фолио, съдържащи 10 таблетки, в картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

Sofrel 25 mg – 30 таблетки

Sofrel 100 mg и 150 mg – 30, 60 и 90 таблетки

Sofrel 200 mg and 300 mg – 60 и 90 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
City Tower, Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



