

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Quetiapine AstraZeneca/ Кветиапин АстраЗенека
Quetiapine AstraZeneca 25 mg филмирани таблетки
Quetiapine AstraZeneca 100 mg филмирани таблетки
Quetiapine AstraZeneca 200 mg филмирани таблетки
Quetiapine AstraZeneca 300 mg филмирани таблетки

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	ЗМЗ-6, 08.10.08
Одобрено:	22/16.09.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

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

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

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

За пълния списък на помощни вещества, вж. раздел 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Quetiapine AstraZeneca 25 mg таблетки са с прасковен цвят

Quetiapine AstraZeneca 100 mg таблетки са жълти

Quetiapine AstraZeneca 200 mg таблетки са бели

Quetiapine AstraZeneca 300 mg таблетки са бели

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Quetiapine AstraZeneca е показан за лечение на:
Шизофрения.

Биполарно разстройство включително:

- Умерени до тежки манийни епизоди.
- Големи депресивни епизоди.

- Предотвратяване на рецидив от биполярно разстройство (манийни, смесени или депресивни епизоди)

4.2. Дозировка и начин на приложение

Quetiapine AstraZeneca може да се приема със или без храна.

Възрастни:

За лечение на шизофрения:

За лечение на шизофрения Quetiapine AstraZeneca 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 препоръчваната 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 Quetiapine AstraZeneca 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 Quetiapine AstraZeneca 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). Quetiapine AstraZeneca 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

За предотвратяване на манийни, депресивни и смесени епизоди при биполярно разстройство, пациентите които са отговорили на лечението с quetiapine 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.

Пациенти в напреднала възраст:

Както при другите антипсихотици, Quetiapine AstraZeneca трябва да се прилага повишено внимание при пациенти в напреднала възраст, особено в началния период на дозиране. Честотата на титриране на дозата на Quetiapine AstraZeneca

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 quetiapine е редуциран с 30 %-50 % при лица в напреднала възраст в сравнение с по-млади пациенти.

Деца и юноши:

Безопасността и ефикасността на Quetiapine AstraZeneca при деца и юноши не са 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 Quetiapine AstraZeneca 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 антимиотици, 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:

Quetiapine AstraZeneca 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 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 Quetiapine AstraZeneca 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).

Екстрапирамидални симптоми (ЕПС)

При плацебо-контролирани клинични проучвания при шизофрения и биполарна мания, честотата от екстрапирамидални симптоми в препоръчвания дозов диапазон не е по-различна от тази при плацебо. При плацебо-контролирани

клинични проучвания при биполарна депресия, честотата от ЕПС е по-висока при пациенти лекувани със Quetiapine AstraZeneca в сравнение с тези на плацебо. (Вж. раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции за нивата на ЕПС при всички индикации).

Късна дискинезия

Ако се появят признаци или симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на Quetiapine AstraZeneca (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 Quetiapine AstraZeneca трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Тежка неутропения:

По време на клинични проучвания със QUETIAPINE ASTRAZENECA 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 QUETIAPINE ASTRAZENECA. Няма явна зависимост от дозата. Постмаркетинговият опит сочи, че след прекъсване на терапията със Quetiapine AstraZeneca левкопенията и/или неутропенията е отзвучала. 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 $<1.0 \times 10^9/L$. 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. раздел 4.8 Нежелани реакции).

Взаимодействия

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

Съпътстващото приложение на Quetiapine AstraZeneca с мощни индуктори на чернодробните ензими като carbamazepine или phenytoin значително намалява системната плазмена концентрация на quetiapine, което може да повлияе ефикасността на терапията със Quetiapine AstraZeneca. При пациенти, получаващи индуктор на чернодробните ензими, започването на терапия със Quetiapine AstraZeneca трябва да стане само ако лекуващият лекар прецени, че ползата от Quetiapine AstraZeneca 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 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 AstraZeneca. Препоръчва се постепенно спиране на терапията (вж. Раздел 4.8).

Пациенти в напреднала възраст с психоза свързана с деменция

Quetiapine AstraZeneca 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. Quetiapine AstraZeneca 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 quetiapine при същата популация пациенти (n=710); средна възраст 83 години (диапазон 56-99 години), рискът от смъртност при третираните със quetiapine 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 quetiapine и смъртта при пациенти с деменция в напреднала възраст.

Лактоза

Quetiapine AstraZeneca 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 AstraZeneca в комбинация с divalproex или lithium при средно тежки до тежки манийни епизоди са ограничени, въпреки че комбинираната терапия е добре толерирана (вж. раздели 4.8 и 5.1). Данните показват адитивен ефект през седмица 3. Второто проучване не демонстрира адитивен ефект през седмица 6. Няма налични данни за комбинациите след 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, Quetiapine AstraZeneca 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 carbamazepine 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 Quetiapine AstraZeneca. Едновременното приложение на Quetiapine AstraZeneca 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 Quetiapine AstraZeneca трябва да стане само ако лекарят прецени, че ползата от Quetiapine AstraZeneca 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 AstraZeneca и thioridazine е предизвиквало увеличение на клирънсклирънса 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 Quetiapine AstraZeneca.

Фармакокинетиката на натриев валпроат и Quetiapine AstraZeneca 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 quetiapine се употребява едновременно с лекарства, които предизвикват електролитен дисбаланс или увеличават QTc-интервала.

4.6. Бременност и кърмене

Безопасността и ефективността на Quetiapine AstraZeneca 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 Quetiapine AstraZeneca трябва да се употребява само ако ползата оправдава потенциалния риск. При проследяване на бременности, при които е прилаган Quetiapine AstraZeneca 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 Quetiapine AstraZeneca.

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 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 Quetiapine AstraZeneca са сомнолентност, световъртеж, сухота в устата, лека астения, запек, тахикардия, ортостатична хипотония и диспепсия.

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

Нежеланите лекарствени реакции, свързани с приема на Quetiapine AstraZeneca, 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 реакция⁶

Нарушения на метаболизма и храненето

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

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

<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
<i>Много чести:</i>	Симптоми на отнемане (прекъсване) ^{1,10}
<i>Чести:</i>	Лека астения, периферен едем
<i>Редки:</i>	Злокачествен невролептичен синдром ¹
<i>Проучвания</i>	
<i>Много чести:</i>	Увеличение в нивата на серумните триглицериди ¹¹ Увеличение на общия холестерол (предимно LDL холестерола) ¹²
<i>Чести:</i>	Покачване на телото, увеличение на серумните трансаминази (ALT, AST) ³ , понижен брой на неутрофилите ⁷ , увеличение на кръвната захар до хипергликемични нива ⁸
<i>Нечести:</i>	Увеличения на гама-GT нивата ³

- (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 AstraZeneca.
- (3) Асимптоматично повишаване нивото на серумната трансаминаза (ALT, AST) или gamma-GT нива е наблюдавано при някои пациенти на Quetiapine AstraZeneca. Това повишение обикновено е обратимо при продължение на лечението със Quetiapine AstraZeneca.
- (4) Както при други антипсихотици с алфа -1 адренергична блокадна активност, Quetiapine AstraZeneca 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.
- (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 1.72% при пациенти, лекувани със QUETIAPINE ASTRAZENECA, 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 със QUETIAPINE ASTRAZENECA, 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 със QUETIAPINE ASTRAZENECA, 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 със QUETIAPINE ASTRAZENECA спрямо плацебо е наблюдавано само в проучванията при биполярна 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 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.
- (11) Триглицериди $\geq 200\text{ mg/dL}$ отчетени поне веднъж
- (12) 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 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 quetiapine и 8.0% за плацебо); биполярна мания: 11.2% за quetiapine и 11.4% за плацебо). При краткосрочни, плацебо-контролирани клинични изпитвания при биполярна депресия сумарната честота на екстрапирамидални симптоми е 8.9% за quetiapine, 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. При дългосрочни проучвания при шизофрения и биполярно разстройство сумарната честота на възникналите по време на лечението екстрапирамидални симптоми е сходна между quetiapine и плацебо.

Лечението със Quetiapine AstraZeneca 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 Quetiapine AstraZeneca без по-нататъшно снижаване в периода на дългосрочно лечение. В почти всички случаи спирането на лечението със Quetiapine AstraZeneca 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 повисоки 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 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

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 Quetiapine AstraZeneca. 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 α₂ 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 рефлексно избягване. Той също така блокира действието на агонисти на допамина, което има поведенчески или електрофизиологичен израз и повишава концетрациите 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 катаlepsия в дози, ефективно блокиращи допаминовите 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 Sebus

маймуни след остро и хронично приложение. Резултатът от тези тестове предполага, че Quetiapine AstraZeneca трябва да има минимална ЕПС склонност, а като такъв агент и хипотетично по-ниска способност за продуциране на тардивна дискинезия (вж. раздел 4.8).

Quetiapine AstraZeneca

Клинична ефективност

Резултатите от три плацебо контролирани клинични изпитвания при пациенти с шизофрения, включително едно, в което дозировката варира от 75 до 750 mg дневно, не показват разлика между Quetiapine AstraZeneca и плацебо по отношение на увеличение на ЕПС или придружаващо лечение с антихолинергетици. Плацебо-контролираното проучване, оценяващо фиксирани дози на quetiapine в диапазона от 75 до 750 mg/ден, не даде доказателство за увеличение на ЕПС или употребата на съпровождащи холинергетици.

В четири контролирани проучвания, където се изпитва дозировка на Quetiapine AstraZeneca до 800 mg/ ден за лечение на манийни епизоди при биполарно афективно разстройство, две от които като монотерапия и две като допълнителна терапия към литий или валпроат, няма разлика между Quetiapine AstraZeneca и плацебо по отношение на случаите на ЕПС или едновременна употреба на антихолинергетици.

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

При лечението на средно тежки до тежки манийни епизоди, монотерапия със Quetiapine AstraZeneca демонстрира много по-висока ефикасност от плацебо за понижаване на манийните симптоми в 3-та и 12-та седмица, при две проучвания. Данните за Quetiapine AstraZeneca 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. Няма достъпни данни за комбинацията след седмица 6.

Средната доза Quetiapine AstraZeneca 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, включващи пациенти с депресивни епизоди при биполарно I или II разстройство със или без бързо циклиращи епизоди 64% от пациентите, лекувани с quetiapine, получават най-малко 50% подобрение в общата оценка по скалата MADRS в сравнение с 46% от пациентите, лекувани с плацебо. Антидепресивният ефект е сигнификантен на ден 8 (седмица 1).

Наблюдавани са по-малко епизоди на мания, възникнала по време на лечение, със Quetiapine AstraZeneca отколкото при плацебо. Антидепресивният ефект е продължил до 52-ра седмица и Quetiapine AstraZeneca 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 превъзхожда 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 AstraZeneca 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 AstraZeneca 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 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.

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

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

Дългосрочната ефикасност на quetiapine за превенция на рецидивите не е проверявана в слепи клинични проучвания. В открити проучвания, при пациенти с шизофрения quetiapine 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

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 N-desalkyl quetiapine са 35 % от тези, наблюдавани за quetiapine. Фармакокинетиките на quetiapine и поquetiapine са линейни в рамките на одобрения дозов диапазон. Кинетиката на quetiapine не се различава при мъже и жени. Елиминационният полуживот на поquetiapine и quetiapine е приблизително 7 и 12 часа, респективно.

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

Средният плазмен клирънс на quetiapine се 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 нормални лица. Средната моларна дозова фракция на свободния quetiapine и активния човешки плазмен метаболит поquetiapine 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 медирания метаболизъм на quetiapine. поquetiapine е първично формиран и елиминиран през CYP3A4.

Доказано е, че quetiapine и няколко негови метаболити (вкл. N-desalkyl quetiapine) 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 медирания 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.

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 супотолгус - 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 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

Мактрогол 400

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172) (25 mg, 100 mg таблетки)

Железен оксид, червен (E172) (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

Quetiapine AstraZeneca 25 mg: 20060766
Quetiapine AstraZeneca 100 mg: 20060767
Quetiapine AstraZeneca 200 mg: 20060768
Quetiapine AstraZeneca 300 mg: 20060769

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

2006-12-27

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

2008-05-08