

Приложение III

Кратка характеристика на продукта, данни върху опаковката и листовка

Забележка:

Тази кратка характеристика на продукта, данни върху опаковката и листовка са резултат от арбитражната процедура, към която се отнася това Решение на Комисията.

Информацията за продукта може впоследствие да се актуализира от компетентните органи на държавата членка, след съгласуване с референтната държава членка, ако е необходимо в съответствие с процедурите, изложени в глава 4 от дял III от Директива 2001/83/ЕО.

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И
ЛИСТОВКА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел 25 mg филмирани таблетки
Сероквел 100 mg филмирани таблетки
Сероквел 150 mg филмирани таблетки
Сероквел 200 mg филмирани таблетки
Сероквел 300 mg филмирани таблетки
Сероквел 3-дневна начална опаковка (Комбинирана опаковка)
Сероквел 4-дневна начална опаковка

Seroquel 25 mg film-coated tablets
Seroquel 100 mg film-coated tablets
Seroquel 150 mg film-coated tablets
Seroquel 200 mg film-coated tablets
Seroquel 300 mg film-coated tablets
Seroquel 3-Day Starterpack (Combined pack)
Seroquel 4-Day Starterpack

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Сероквел 25 mg съдържа 25 mg кветиапин (като кветиапин фумарат) (*quetiapine fumarate*)
Помощно вещество : 18 mg лактоза (безводна) на таблетка

Сероквел 100 mg съдържа 100 mg кветиапин (като кветиапин фумарат) (*quetiapine fumarate*)
Помощно вещество : 20 mg лактоза (безводна) на таблетка

Сероквел 150 mg съдържа 150 mg кветиапин (като кветиапин фумарат) (*quetiapine fumarate*)
Помощно вещество : 29 mg лактоза (безводна) на таблетка

Сероквел 200 mg съдържа 200 mg кветиапин (като кветиапин фумарат) (*quetiapine fumarate*)
Помощно вещество : 39 mg лактоза (безводна) на таблетка

Сероквел 300 mg съдържа 300 mg кветиапин (като кветиапин фумарат) (*quetiapine fumarate*)
Помощно вещество : 59 mg лактоза (безводна) на таблетка

Сероквел 3-дневна начална опаковка (Комбинирана опаковка) съдържа 6 таблетки Сероквел 25 mg и 2 таблетки Сероквел 100 mg

Сероквел 4-дневна начална опаковка съдържа 6 таблетки Сероквел 25 mg, 3 таблетки Сероквел 100 mg и 1 таблетка Сероквел 200 mg

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Сероквел 25 mg таблетки са с прасковен цвят, кръгли, двойноизпъкнали и гравирани със SEROQUEL 25 от едната страна
Сероквел 100 mg таблетки са жълти, кръгли, двойноизпъкнали и гравирани със SEROQUEL 100 от едната страна
Сероквел 150 mg таблетки са бледо жълти, кръгли, двойноизпъкнали и гравирани със SEROQUEL 150 от едната страна
Сероквел 200 mg таблетки са бели, кръгли, двойноизпъкнали и гравирани със SEROQUEL 200 от едната страна

Сероквел 300 mg таблетки са бели, капсуловидни и гравирани със SEROQUEL от едната страна и 300 от другата страна

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сероквел е показан за:

- лечение на шизофрения.
- лечение на биполлярно разстройство:
 - за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполлярно разстройство
 - за лечение на големи депресивни епизоди при биполлярно разстройство
 - за предотвратяване на рецидив на манийни или депресивни епизоди при пациенти с биполлярно разстройство, които преди това са се повлиявали от лечение с кветиапин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Съществуват различни схеми на дозиране за всяко показание. Поради това трябва да е сигурно, че пациентите ще получат ясна информация относно подходящата дозировка при тяхното състояние.

Сероквел може да се прилага със или без храна.

Възрастни:

За лечение на шизофрения

При лечение на шизофрения Сероквел трябва да се прилага два пъти дневно. Общата дневна доза за първите четири дни на терапия е 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4). От Ден 4 нататък дозата трябва да се титрира до обичайната ефективна доза от 300 до 450 mg/ден. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент, дозата може да се коригира в границите от 150 до 750 mg/ден.

За лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполлярно разстройство

При лечение на манийни епизоди, свързани с биполлярно разстройство, Сероквел трябва да се прилага два пъти на ден. Общата дневна доза за първите четири дни на терапия е 100 mg (Ден 1), 200 mg (Ден 2), 300 mg (Ден 3) и 400 mg (Ден 4). По-нататъшните корекции на дозата до 800 mg/ден към Ден 6 трябва да се извършват с повишения не по-големи от 200 mg/ден.

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

За лечение на големи депресивни епизоди при биполлярно разстройство

Сероквел трябва да се прилага веднъж дневно преди лягане. Общата дневна доза за първите четири дни на терапия е 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4). Препоръчителната дневна доза е 300 mg. В клиничните изпитвания не е наблюдавана допълнителна полза в групата с 600 mg в сравнение с групата с 300 mg (вж. точка 5.1). Отделни пациенти може да имат полза от доза от 600 mg. Лечение с дози по-големи от 300 mg трябва да се започва от лекари с опит в лечението на биполлярно разстройство. Клиничните изпитвания са

показали, че при отделни пациенти, в случай на проблеми с поносимостта, може да се помисли за намаление на дозата до минимално 200 mg.

За предотвратяване на рецидив при биполарно разстройство

За предотвратяване на рецидив от манийни, смесени или депресивни епизоди при биполарно разстройство пациентите, които са се повлияли от кветиапин при остро лечение на биполарно разстройство трябва да продължат терапията в същата доза. Дозата може да се коригира в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент в границите от 300 до 800 mg/ден, приложени два пъти дневно. Важно е при поддържаща терапия да се използва най-ниската ефективна доза.

Пациенти в старческа възраст:

Както при другите антипсихотици, Сероквел трябва да се използва предпазливо при пациенти в старческа възраст, особено по време на началния период на дозиране. Може да се наложи скоростта на титриране на дозата да бъде по-бавна, а дневната терапевтична доза да бъде по-ниска отколкото прилаганата при по-млади пациенти в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент. Средният плазмен клирънс на кветиапин е намален с 30-50% при лица в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти.

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

Педиатрична популация

Сероквел не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липса на данни, които да поддържат употребата в тази възрастова група. Наличните данни от плацебо-контролирани клинични изпитвания са представени в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Бъбречно увреждане:

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане:

Кветиапин се метаболизира в голяма степен в черния дроб. Поради това, Сероквел трябва да се използва предпазливо при пациенти с известно чернодробно увреждане, особено по време на началния период на дозиране. Пациентите с известно чернодробно увреждане трябва да започнат с 25 mg/ден. Дозировката трябва да се увеличава с дневни повишения от 25-50 mg/ден до ефективна доза в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент.

4.3 Противопоказания

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

Едновременното приложение на инхибитори на цитохром P450 3A4, като напр. HIV-протеазни инхибитори, азолови антимикотични средства, еритромицин, кларитромицин и нефазодон, е противопоказано. (Вж. също и точка 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като Сероквел има няколко показания, трябва да се има предвид профилът на безопасност по отношение на диагнозата на отделния пациент и дозата, която се прилага.

Педиатрична популация

Кветиапин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липса на данни, които да поддържат употребата в тази възрастова група. Клиничните изпитвания с кветиапин са показали, че в допълнение към известния профил на безопасност, установен при възрастни (вж. точка 4.8), някои нежелани събития възникват с по-висока честота при децата и юношите в сравнение с възрастните (повишен апетит, повишения на

серумния пролактин, повръщане, ринит и синкоп) или може да имат различни последствия при децата и юношите (екстрапирамидни симптоми и раздразнителност), като е идентифицирано едно събитие, което не е наблюдавано преди това в клиничните изпитвания при възрастни (повишение на кръвното налягане). Промени във функционалните тестове на щитовидната жлеза също са наблюдавани при деца и юноши.

Освен това, последиците за безопасността при продължително лечение с кветиапин по отношение на растежа и съзряването не са изследвани повече от 26 седмици. Късните последствия за когнитивното и поведенческото развитие не са известни.

В плацебо-контролирани клинични изпитвания при деца и юноши кветиапин е свързан с повишена честота на екстрапирамидни симптоми (ЕПС) в сравнение с плацебо при пациентите, лекувани за шизофрения, биполарна мания и биполарна депресия (вж. точка 4.8).

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване:

Депресията при биполарното разстройство е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск персистира до появата на значима ремисия. Тъй като през първите няколко седмици или повече от лечението може да не се появи подобрение, пациентите трябва да се наблюдават внимателно до възникване на такова подобрение. От общия клиничен опит е известно, че рискът от самоубийство може да се повиши в ранните стадии на възстановяването.

Освен това, лекарите трябва да имат предвид потенциалния риск от събития, свързани със самоубийство, след рязко прекъсване на лечението с кветиапин, поради известните рискови фактори при лечението на заболяването.

Другите психични състояния, за които се предписва кветиапин, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Освен това, тези състояния може да се съпътстват с големи депресивни епизоди. Поради това, същите предпазни мерки, които се предприемат при лечение пациентите с големи депресивни епизоди, трябва да се съблюдават при лечението на пациенти с други психични нарушения.

Известно е, че пациентите с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или болните, показващи значима степен на суицидни идеи преди започване на лечението, са изложени на по-голям риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да се наблюдават внимателно по време на лечението. Един мета анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психични нарушения показват повишен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациентите под 25 години.

Лекарствената терапия трябва да се съпровожда с внимателно наблюдение на пациентите и по-специално на болните с висок риск, особено по време на ранното лечение и след промени в дозата. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да са нащрек относно необходимостта да се следи за всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и да се търси незабавно лекарска помощ, ако тези симптоми са налице.

В по-краткотрайни плацебо-контролирани клинични изпитвания при пациенти с големи депресивни епизоди при биполарно разстройство е наблюдаван повишен риск от събития, свързани със самоубийство, при млади възрастни пациенти (по-млади от 25 години), лекувани с кветиапин, в сравнение с лекуваните с плацебо (3,0% спрямо 0% съответно).

Метаболитен риск

Като се има предвид наблюдаваният риск от влошаване на метаболитния профил, включително промените в теглото, кръвната глюкоза (вж. хипергликемия) и липидите, който е наблюдаван в клиничните изпитвания, метаболитните показатели на пациентите трябва да се оценяват при започване на лечението и промените в тези показатели трябва да се контролират редовно в хода на лечението. Влошаването на тези показатели трябва да се лекува по клинично подходящ начин (вж. също точка 4.8).

Екстрапирамидни симптоми:

В плацебо контролирани клинични изпитвания при възрастни пациенти кветиапин е свързан с повишена честота на екстрапирамидни симптоми (ЕПС) в сравнение с плацебо при пациентите, лекувани за големи депресивни епизоди при биполарно разстройство (вж. точки 4.8 и 5.1).

Употребата на кветиапин е свързана с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или стресиращо безпокойство и необходимост от движение, често придружавано от неспособност да се седи или да се стои мирно. Най-вероятно е това да се случи в първите няколко седмици на лечение. При пациентите, които развият тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде пагубно.

Късна дискинезия:

Ако се появят признаци и симптоми на късна дискинезия, трябва да се има предвид намаление на дозата или преустановяване на кветиапин. Симптомите на късна дискинезия може да се влошат или дори да възникнат след преустановяване на лечението (вж. точка 4.8).

Сънливост и замайване:

Лечението с кветиапин е свързано със сънливост и свързани симптоми, като напр. седация (вж. точка 4.8). В клиничните изпитвания с лечение на пациенти с биполарна депресия началото обикновено е през първите 3 дни на лечение и те са предимно с лека до умерена интензивност. При пациентите, получили силна сънливост, може да се наложи по-чест контакт за най-малко 2 седмици от началото на сънливостта или до подобряване на симптомите, като може да се наложи да се помисли и за преустановяване на лечението.

Ортостатична хипотония:

Лечението с кветиапин е свързано с ортостатична хипотония и свързано замайване (вж. точка 4.8), които, както сънливостта, започват обикновено по време на началния период на титриране на дозата. Това би могло да увеличи честотата на случайни наранявания (падане), особено в популацията на пациентите в старческа възраст. Поради това, пациентите трябва да се съветват да внимават, докато не се запознаят с потенциалните ефекти на лекарството.

Кветиапин трябва да се използва предпазливо при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдово заболяване или други състояния, предразполагащи към хипотония. При възникване на ортостатична хипотония трябва да се има предвид намаление на дозата или по-постепенно титриране, особено при пациенти със съпътстващо сърдечно-съдово заболяване.

Гърчове:

В контролираните клинични изпитвания няма разлика в честотата на гърчовете при пациентите, лекувани с кветиапин или с плацебо. Няма налични данни за честотата на гърчове при пациентите с анамнеза за гърчове. Както при другите антипсихотици, препоръчва се предпазливост при лечение на пациенти с анамнеза за гърчове (вж. точка 4.8).

Невролептичен малигнен синдром:

Невролептичният малигнен синдром е свързан с лечение с антипсихотици, включително кветиапин (вж. точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променен психичен

статус, мускулна ригидност, автономна нестабилност и повишена креатин фосфокиназа. В такъв случай, кветиапин трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Тежка неутропения и агранулоцитоза:

В клиничните изпитвания с кветиапин се съобщава за тежка неутропения (брой неутрофили $< 0,5 \times 10^9/L$). Повечето случаи на тежка неутропения са възникнали до няколко месеца от началото на терапията с кветиапин. Няма очевидна връзка с дозата. По време на постмаркетинговия опит, някои случаи са били фатални. Възможните рискови фактори за неутропения включват съществуващ нисък брой бели кръвни клетки (WBC) и анамнеза за лекарство-индуцирана неутропения. В някои случаи обаче тя се появява при пациенти без предшестващи рискови фактори. Прилагането на кветиапин трябва да се преустанови при пациенти с брой на неутрофилите $< 1,0 \times 10^9/L$. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция и броят на неутрофилите трябва да се проследява (докато те не надхвърлят $1,5 \times 10^9/L$) (вж. точка 5.1).

Неутропенията трябва да се има предвид при пациенти с инфекция или повишена температура, особено при липса на очевиден(ни) и предразполагащ(и) фактор(и), като трябва да се лекува по клинично подходящ начин.

Пациентите трябва да се съветват незабавно да съобщават за появата на признаци/симптоми, съответстващи на агранулоцитоза или инфекция (напр. повишена температура, слабост, летаргия, или възпалено гърло), по всяко време при терапия със Сероквел. При такива пациенти трябва бързо да се изследва броят на WBC и абсолютният брой неутрофили (АБН), особено при отсъствие на предразполагащи фактори.

Взаимодействия

Вж. също и точка 4.5

Едновременната употреба на кветиапин с мощен индуктор на чернодробните ензими, като напр. карбамазепин или фенитоин, съществено намалява плазмените концентрации на кветиапин, което би могло да се отрази на ефикасността на терапията с кветиапин. При пациентите, получаващи индуктор на чернодробните ензими, лечението с кветиапин трябва да се започне само ако лекарят счита, че ползите от кветиапин надхвърлят рисковете от отстраняването на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна на индуктора да става постепенно и, ако е необходимо, да се замени с не-индуктор (напр. натриев валпроат).

Тегло

Съобщава се за наддаване на тегло при пациенти, които са лекувани с кветиапин, и то трябва да се проследява и контролира по клинично подходящ начин в съответствие с указанията за използвания антипсихотик (вж. точки 4.8 и 5.1).

Хипергликемия

Хипергликемия и/или развитие или екзацербация на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, се съобщава рядко, включително някои фатални случаи (вж. точка 4.8). В някои случаи се съобщава за предшестващо увеличение на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчително е подходящо клинично проследяване в съответствие с указанията на използвания антипсихотик. Пациентите, лекувани с някакво антипсихотично средство, включително кветиапин, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия, (като напр. полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва да се проследяват редовно за влошаване на глюкозния контрол. Теглото трябва да се проследява редовно.

Липиди

В клиничните изпитвания с кветиапин е наблюдавано повишение на триглицеридите, LDL и общия холестерол и намаление на HDL холестерола (вж. точка 4.8). Липидните промени трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Удължаване на QT

В клиничните изпитвания и при употреба в съответствие с КХП, кветиапин не е свързан с персистиращо увеличение на абсолютните QT интервали. В постмаркетинговия период удължаване на QT се съобщава при терапевтични дози на кветиапин (вж. точка 4.8) и при предозиране (вж. точка 4.9). Както при другите антипсихотици, трябва да се внимава, когато кветиапин се предписва при пациенти със сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължаване на QT. Трябва да се внимава също и когато кветиапин се предписва с лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала, или едновременно с невролептици, особено при пациенти в старческа възраст, болни с вроден синдром на удължен QT, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

Кардиомиопатия и миокардит

В клиничните изпитвания и по време на постмаркетинговия опит се съобщава за кардиомиопатия и миокардит обаче не е установена причинно-следствена връзка с кветиапин. Лечението с кветиапин трябва да се преоцени при пациенти с подозрение за кардиомиопатия или миокардит.

Отнемане

Описани са остри симптоми на отнемане, като напр. безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяване и раздразнителност, след рязко прекъсване на кветиапин. Препоръчително е постепенно отнемане за период от най-малко една до две седмици. (вж. точка 4.8)

Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция

Кветиапин не е разрешен за лечение на психоза, свързана с деменция.

В рандомизирани плацебо-контролирани изпитвания с някои атипични антипсихотици е наблюдаван приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани събития в популацията с деменция. Механизмът на този повишен риск не е известен. Не може да се изключи повишен риск при други антипсихотици или други популации пациенти. Кветиапин трябва да се използва предпазливо при пациенти с рискови фактори за инсулт.

В един мета-анализ на атипични антипсихотици се съобщава, че пациентите в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, са изложени на повишен риск от смърт в сравнение с плацебо. В две 10-седмични плацебо-контролирани клинични изпитвания на кветиапин обаче при същата популация пациенти (n=710; средна възраст: 83 години; граница: 56-99 години) честотата на смъртност при пациентите, лекувани с кветиапин, е 5,5% спрямо 3,2% в групата с плацебо. Пациентите в тези изпитвания са починали поради различни причини, които съответстват на очакванията в тази популация. Тези данни не установяват причинно-следствена връзка между лечението с кветиапин и смъртта при пациентите в старческа възраст с деменция.

Дисфагия

Има съобщения за дисфагия при лечение с кветиапин (вж. точка 4.8). Кветиапин трябва да се използва предпазливо при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

Запек и чревна обструкция

Запекът представлява рисков фактор за чревна обструкция. Има съобщения за запек и чревна обструкция при лечение с кветиапин (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Това включва съобщения за фатален изход при пациенти с по-висок риск от чревна обструкция, включително болни, получаващи едновременно множество лекарства, които намаляват

чревния мотилитет, и/или пациенти, които може да не съобщават симптоми на запек. Пациентите с чревна обструкция/илеус трябва да се наблюдават внимателно и спешно да се лекуват.

Венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Случаи на венозна тромбоемболия (ВТЕ) се съобщават при антипсихотични лекарства. Тъй като пациентите, лекувани с антипсихотици, често имат придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да се идентифицират преди и по време на лечение с кветиапин и да се предприемат превантивни мерки.

Панкреатит

Панкреатит се съобщава в клиничните изпитвания и по време на постмаркетинговия опит. Макар че не всички случаи са обвържани от рискови фактори в постмаркетинговите съобщения, много пациенти са имали фактори, за които е известно, че са свързани с панкреатит, като напр. повишени триглицериди (вж. точка 4.4), камъни в жлъчката и консумация на алкохол.

Допълнителна информация

Данните за кветиапин в комбинация с дивалпрокс или литий при остри умерени до тежки манийни епизоди са ограничени; комбинираната терапия обаче се понася добре (вж. точка 4.8 и 5.1). Данните показват адитивен ефект на седмица 3.

Лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Като се имат предвид първичните ефекти на кветиапин върху централната нервна система, той трябва да се използва предпазливо в комбинация с други лекарствени продукти с централно действие и алкохол.

Цитохром Р450 (СУР) 3А4 е ензимът, който главно отговаря за цитохром Р450-медирания метаболизъм на кветиапин. В едно проучване на взаимодействията при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (в доза от 25 mg) с кетоконазол, инхибитор на СУР3А4, предизвиква 5- до 8-кратно повишение на АUC на кветиапин. Въз основа на това, едновременната употреба на кветиапин с инхибитори на СУР3А4 е противопоказана. Също така не се препоръчва да се консумира сок от грейпфрут по време на терапия с кветиапин.

В едно клинично изпитване при пациенти с множество дози за оценка на фармакокинетиката на кветиапин, приложен преди и по време на лечение с карбамазепин (известен индуктор на чернодробните ензими), едновременното приложение на карбамазепин значително повишава клирънса на кветиапин. Това повишение на клирънса намалява системната експозиция на кветиапин (измерена чрез АUC) до средно 13% от експозицията по време на самостоятелното приложение на кветиапин, макар че при някои пациенти е наблюдаван по-голям ефект. Като следствие от това взаимодействие може да възникнат по-ниски плазмени концентрации, което би могло да се отрази на ефикасността на терапията с кветиапин. Едновременното приложение на кветиапин и фенитоин (друг индуктор на микрозомалните ензими) предизвиква силно повишен клирънс на кветиапин с прибл. 450%. При пациенти, получаващи индуктор на чернодробните ензими, лечение с кветиапин трябва да започва само ако лекарят счита, че ползите от кветиапин надхвърлят рисковете от премахването на индуктора на чернодробните ензими. Важно е, че всяка промяна на индуктора трябва да става постепенно, и ако е необходимо, да се замести с не-индуктор (напр. натриев валпроат) (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо при едновременно приложение на антидепресанта имипрамин (известен инхибитор на CYP 2D6) или флуоксетин (известен инхибитор на CYP 3A4 и CYP 2D6).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо при едновременно приложение на антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Едновременната употреба на кветиапин и тиоридазин предизвиква повишение на клирънса на кветиапин с прикл. 70%.

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя след едновременно приложение с циметидин.

Фармакокинетиката на литий не се променя, когато се прилага едновременно с кветиапин.

В едно 6-седмично рандомизирано клинично изпитване на литий и СЕРОКВЕЛ XR спрямо плацебо и СЕРОКВЕЛ XR при възрастни пациенти с остра мания по-висока честота на екстрапирамидни събития (по-специално тремор), сънливост и наддаване на тегло е наблюдавана в групата с добавяне на литий в сравнение с групата с добавяне на плацебо (вж. точка 5.1).

Фармакокинетиката на натриевия валпроат и кветиапин не се променя в клинично значима степен при едновременното им приложение. Едно ретроспективно изпитване при деца и юноши, получавали валпроат, кветиапин или и двете, се установява по-висока честота на левкопения и неутропения в комбинираната група спрямо групите с монотерапия.

Формално проучване на взаимодействията с обичайно прилаганите сърдечно-съдови лекарствени продукти не е провеждано.

Трябва да се внимава, когато кветиапин се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват електролитен дисбаланс или повишават QT интервала.

Има съобщения за фалшиво положителни резултати на ензимния имунен тест за метадон и трициклични антидепресанти при пациенти, които са приемали кветиапин. Препоръчва се потвърждение на съмнителните резултати от скринирането с имунен тест чрез подходяща хроматографска техника.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Първи триместър

Умереното количество публикувани данни от случаи на бременност с експозиция на кветиапин (т.е. между 300-1000 изхода от бременност), включително отделни съобщения и някои обсервационни клинични изпитвания, не предполагат повишен риск от малформации, дължащи се на лечението. Въз основа на наличните данни, обаче, не може да се направи категорично заключение. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради това, кветиапин трябва да се използва по време на бременност само ако ползите оправдават потенциалните рискове.

Трети триместър

Новородените, експонирани на антипсихотици (включително кветиапин) по време на третото тримесечие на бременността, са изложени на риск от нежеланите реакции, включително екстрапирамидни реакции и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за ажитация, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушение на храненето. Следователно, новородените трябва да се проследяват внимателно.

Кърмене

Въз основа на много ограничените данни от публикувани съобщения относно екскрецията на кветиапин в кърмата, екскрецията на кветиапин в терапевтични дози изглежда малко вероятна. Поради липса на надеждни данни, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията със Сероквел, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ефектите на кветиапин върху фертилитета при човека не са оценявани. Ефекти, свързани с повишени нива на пролактин, са наблюдавани при плъхове, въпреки че те не са директно приложими при хора (вж. точка 5.3 Предклинични данни).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Като се имат предвид първичните му ефекти върху централната нервна система, кветиапин може да повлияе на дейностите, които изискват психическо внимание. Поради това, пациентите трябва да се съветват да не шофират и да не работят с машини, докато не стане известна индивидуалната им чувствителност към лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) с кветиапин ($\geq 10\%$) са сънливост, замаяване, главоболие, сухота в устата, симптоми на отнемане (преустановяване), повишение на серумните нива на триглицеридите, повишение на общия холестерол (предимно LDL холестерола), намаление на HDL холестерола, наддаване на тегло, понижен хемоглобин и екстрапирамидни симптоми.

Честотата на НЛР, свързани с терапията с кветиапин, е дадена в таблицата по-долу (Таблица 1) в съответствие с формата, препоръчан от Съвета на международните организации по медицински науки / Council for International Organizations of Medical Sciences (работна група CIOMS III; 1995).

Таблица 1 НЛР, свързани с терапията с кветиапин

Нежеланите събития са класифицирани по честота както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

СОК	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Намален хемоглобин ²²	Левкопения ^{1, 28} , намален брой неутрофили, повишени еозинофили ²⁸	Тромбоцитопения, анемия, намален брой тромбоцити ¹³	Агранулоцитоза ²⁶		Неутропения ¹
<i>Нарушения на имунната система</i>			Свръхчувствителност (включително алергични кожни реакции)		Анафилактична реакция ⁵	

СОК	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на ендокринната система</i>		Хиперпролактинемия ¹⁵ , намаление на общия Т ₄ ²⁴ , намаление на свободния Т ₄ ²⁴ , намаление на общия Т ₃ ²⁴ , увеличение на ТSH ²⁴	Намаление на свободния Т ₃ ²⁴ , хипотиреоидизъм ²¹		Неадекватна секреция на антидиуретичен хормон	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Повишение на серумните нива на триглицеридите ^{10,30} повишение на общия холестерол (предимно LDL холестерол) ^{11,30} намаление на HDL холестерол ^{17,30} , наддаване на тегло ^{8,30}	Повишен апетит, кръвна глюкоза повишена до хипергликемични нива ^{6, 30}	Хипонатриемия ¹⁹ , Захарен диабет ^{1,5}	Метаболитен синдром ²⁹	Екзацербация на съществуващ диабет	
<i>Психични нарушения</i>		Абнормни сънища и кошмари, суицидни идеи и суицидно поведение ²⁰		Сомнамбулизъм и свързани реакции, като напр. ходене на сън и нарушение на храненето, свързани със съня		
<i>Нарушения на нервната система</i>	Замайване ^{4, 16} , сънливост ^{2,16} , главоболие, екстрапирамидни симптоми ^{1, 21}	Дизартрия	Гърч ¹ , синдром на неспокойните крака, късна дискинезия ^{1, 5} , синкоп ^{4,16}			
<i>Сърдечни нарушения</i>		Тахикардия ⁴ , сърцебиене ²³	Удължаване на QT ^{1,12, 18} брадикардия ³²			
<i>Нарушения</i>		Размазано				

СОК	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<i>на очите</i>		зрение				
<i>Съдови нарушения</i>		Ортостатична хипотония ^{4,16}		Венозна тромбоемболия ¹		
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>		Диспнея ²³	Ринит			
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Сухота в устата	Запек, диспепсия, повръщане ²⁵	Дисфагия ⁷	Панкреатит ¹ , чревна обструкция/илеус		
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>		Повишение на серумната аланин аминотрансфераза (ALT) ³ , повишение на нивата на гама-GT ³	Повишение на серумната аспартат аминотрансфераза (AST) ³	Жълтеница ⁵ , хепатит		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>					Ангиоедем ⁵ , синдром на Stevens-Johnson ⁵	Токсична епидермална некролиза, Erythema Multiforme
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>					Рабдомиолиза	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>			Задръжка на урината			
<i>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</i>						Неонатален синдром на отнемане на лекарството ³¹
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>			Сексуална дисфункция	Приапизъм, галакторея, подуване на гърдите, менструално нарушение		

СОК	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Симптоми на отнемане (преустановяване) ^{1,9}	Лека астения, периферен оток, раздразнителност, пирексия		Невролептичен малигнен синдром ¹ , хипотермия		
Изследвания				Повишение на кръвната креатин фосфокиназа ¹⁴		

1. Вж. точка 4.4.
2. Сънливост може да възникне обикновено през първите две седмици на лечение и по правило отзвучава при продължаване на приложението на кветиапин.
3. Безсимптомно повишение (промяна от нормата до > 3x ГГН по всяко време) на серумните нива на трансаминазите (ALT, AST) или гама-GT е наблюдавано при някои пациенти, на които е прилаган кветиапин. Тези повишения са обикновено обратими при продължаване на лечението с кветиапин.
4. Както и при другите антипсихотици, блокиращи алфа1 адренергичната активност, кветиапин може често да индуцира ортостатична хипотония, свързана със замайване, тахикардия и синкоп при някои пациенти, особено по време на началния период на титриране на дозата. (вж. точка 4.4).
5. Изчисленията на честотата на тези НЛП се основават само на постмаркетингови данни.
6. Кръвна глюкоза на гладно ≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L) или кръвна глюкоза не на гладно ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L) при най-малко един случай.
7. Увеличение на честотата на дисфагия с кветиапин спрямо плацебо е наблюдавано само в клиничните изпитвания при биполарна депресия.
8. Въз основа на > 7% увеличение на телесното тегло от изходното ниво. Възниква предимно през първите седмици на лечение при възрастни.
9. Следните симптоми на отнемане са наблюдавани най-често при остри плацебо-контролирани клинични изпитвания с монотерапия, които са оценявали симптомите при преустановяване: безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замайване и раздразнителност. Честотата на тези реакции намалява значимо 1 седмица след преустановяването.
10. Триглицериди ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (пациенти ≥ 18 -годишна възраст) или ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (пациенти <18-годишна възраст) при най-малко един случай.
11. Холестерол ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (пациенти ≥ 18 -годишна възраст) или ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (пациенти < 18-годишна възраст) при най-малко един случай. Увеличение на LDL холестерола от ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) се наблюдава много често. Средната промяна при пациентите, които са получили такова увеличение е 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
12. Вж. текста по-долу
13. Тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/L$ при най-малко един случай
14. Въз основа на съобщения за нежелани събития в клиничните изпитвания с увеличение на креатин фосфокиназата в кръвта, което не е свързано с невролептичен малигнен синдром
15. Пролактинови нива (пациенти >18-годишна възраст): > 20 μ g/L (> 869,56 pmol/L) мъже; > 30 μ g/L (> 1304,34 pmol/L) жени по всяко време
16. Може да доведе до падания
17. HDL холестерол: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) мъже; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) жени по всяко време.
18. Честота на пациенти, които имат промяна на QTc от < 450 msec до ≥ 450 msec с увеличение от ≥ 30 msec. В плацебо-контролирани изпитвания с кветиапин средната промяна и честотата на пациенти с промяна до клинично значимо ниво е подобна между кветиапин и плацебо.
19. Промяна от > 132 mmol/L до ≤ 132 mmol/L при най-малко един случай.

20. Случаи на суицидни идеи и суицидно поведение се съобщават по време на терапия с кветиапин или рано след преустановяване на лечението (вж. точки 4.4 и 5.1).
21. Вж. точка 5.1
22. Намален хемоглобин до $\leq 13 \text{ g/dL}$ ($8,07 \text{ mmol/L}$) мъже, $\leq 12 \text{ g/dL}$ ($7,45 \text{ mmol/L}$) жени при най-малко един случай е наблюдаван при 11% от пациентите с кветиапин във всички изпитвания, включително откритите продължения. При тези пациенти средното максимално намаление на хемоглобина по всяко време е -1.50 g/dL .
23. Тези съобщения често се появяват в условия на тахикардия, замайване, ортостатична хипотония, и/или съпътстващо сърдечно/респираторно заболяване.
24. Въз основа на промените от нормалното изходно ниво до стойност от потенциално клинично значение по всяко време след изходното ниво във всички изпитвания. Промените в общия T_4 , свободния T_4 , общия T_3 и свободния T_3 се определят като $< 0,8 \times \text{ДГН (pmol/L)}$, а промяната на TSH е $> 5 \text{ mIU/L}$ по всяко време.
25. Въз основа на повишената честота на повръщане при пациенти в старческа възраст (≥ 65 -годишна възраст).
26. Въз основа на промяна на неутрофилите от $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ на изходно ниво до $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ по всяко време на лечението и въз основа на пациенти с тежка неутропения ($< 0,5 \times 10^9/\text{L}$) и инфекция по време на всички клинични изпитвания с кветиапин (вж. точка 4.4).
27. Въз основа на промени от нормално изходно ниво до стойност от потенциално клинично значение по всяко време след изходното ниво във всички изпитвания. Промените на еозинофилите са определени като $> 1 \times 10^9$ клетки/L по всяко време.
28. Въз основа на промени от нормално изходно ниво до стойност от потенциално клинично значение по всяко време след изходното ниво във всички изпитвания. Промените в WBCs са определени като $\leq 3 \times 10^9$ клетки/L по всяко време.
29. Въз основа на съобщения за нежелани събития за метаболитен синдром от всички клинични изпитвания с кветиапин.
30. При някои пациенти в клиничните изпитвания е наблюдавано влошаване на повече от един метаболитни фактори на теглото, кръвната глюкоза и липидите (вж. точка 4.4).
31. Вж. точка 4.6.
32. Може да възникне при започване на лечението или малко след това и да бъде свързан с хипотония и/или синкоп. Честота въз основа на съобщения за нежелани събития с брадикардия и свързани събития във всички клинични изпитвания с кветиапин.

При употребата на невротропици се съобщават случаи на удължаване на QT, камерна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и torsades de pointes и те се считат ефекти на класа.

Педиатрична популация

Същите НЛР, описани по-горе при възрастните, трябва да се имат предвид при децата и юношите. Следната таблица обобщава НЛР, които възникват с по-висока честота при болните деца и юноши (на възраст 10-17 години) отколкото във възрастната популация, или НЛР, които не са идентифицирани във възрастната популация.

Таблица 2 НЛР при деца и юноши, свързани с терапия с кветиапин, които възникват с по-висока честота отколкото при възрастните или които не са идентифицирани във възрастната популация

Нежеланите събития са подредени по честотата 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 ($< 1/10\,000$).

СОК	Много чести	Чести
Нарушения на ендокринната система	Повишение на пролактин ¹	

СОК	Много чести	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишен апетит	
Нарушения на нервната система	Екстрапирамидни симптоми ^{3, 4}	Синкоп
Съдови нарушения	Повишение на кръвното налягане ²	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Ринит
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Раздразнителност ³

1. Нива на пролактина (пациенти < 18-годишна възраст): >20 ug/L (>869,56 pmol/L) мъже; >26 ug/L (>1130,428 pmol/L) жени по всяко време. Под 1% от пациентите са имали повишение на пролактиновото ниво до >100 ug/L.
2. Въз основа на промени над клинично значимия праг (адаптирано от критериите на National Institutes of Health) или повишение >20 mmHg за систоличното или >10 mmHg за диастоличното артериално налягане по всяко време в две остри (3-6 седмици) плацебо-контролирани изпитвания при деца и юноши.
3. Забележка: Честотата съответства на тази, наблюдавана при възрастните, но може да бъде свързана с различни клинични последици при децата и юношите в сравнение с възрастните.
4. Вж. точка 5.1

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Обикновено, се съобщават признаци и симптоми, които се дължат на прекомерна проява на известните фармакологични ефекти на активното вещество, т.е. сънливост и седация, тахикардия и хипотония.

Предозирането може да доведе до удължаване на QT, гърчове, status epilepticus, рабдомиолиза, респираторна депресия, задръжка на урината, объркване, делир и/или ажитация, кома и смърт. Пациентите с налично тежко сърдечно-съдово заболяване може да бъдат с повишен риск от ефектите на предозиране. (Вж. точка 4.4, Сърдечно-съдови).

Поведение при предозиране

Няма специфичен антидот на кветиапин. В случай на тежки признаци, трябва да се има предвид възможността от участието на множество лекарства, като се препоръчват процедури с интензивни грижи, включително установяване и поддържане на свободни дихателни пътища, осигуряване на достатъчен достъп на кислород и вентилация с проследяване и поддържане на сърдечно-съдовата система.

Въз основа на публикуваната литература, пациентите с делир и ажитация и с изразен антихолинергичен синдром може да бъдат лекувани с физостигмин, 1-2 mg (при непрекъснато

проследяване на ЕКГ). Това не се препоръчва като стандартно лечение поради потенциално отрицателния ефект на физостигмин върху сърдечната проводимост. Физостигмин може да се използва, ако няма отклонения в ЕКГ. Да не се използва физостигмин в случай на нарушен ритъм, всякаква степен на сърдечен блок или разширение на QRS.

Макар че предотвратяването на абсорбцията при предозиране не е изследвано, при тежки отравяния може да бъде показана стомашна промивка, като по възможност се извърши до един час от поглъщането. Трябва да се има предвид приложението на активиран въглен.

В случай на предозиране на кветиапин рефрактерната хипотония трябва да се лекува с подходящи мерки, като напр. интравенозни течности и/или симпатомиметични средства. Трябва да се избягва приложението на епинефрин и допамин, тъй като бета стимулацията може да влоши хипотонията в условията на алфа блокадата, индуцирана от кветиапин.

Стриктното лекарско наблюдение и проследяване трябва да продължи до възстановяването на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици
АТС код: N05A H04

Механизъм на действие:

Кветиапин е атипично антипсихотично средство. Кветиапин и активният плазмен метаболит при човека, норкветиапин, взаимодействат с широка гама невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и норкветиапин показват афинитет към серотониновите (5HT₂) и допаминовите D₁- и D₂- рецептори в мозъка. Счита се, че именно тази комбинация от рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 5HT₂ в сравнение с D₂- рецепторите допринася за клиничните антипсихотични свойства и ниската склонност към екстрапирамидни нежелани ефекти (ЕПС) на Сероквел в сравнение с типичните антипсихотици. Кветиапин и норкветиапин нямат значителен афинитет към бензодиазепиновите рецептори, но притежават висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните алфа1 рецептори, умерен афинитет към адренергичните алфа2 рецептори и умерен до висок афинитет към няколко мускаринови рецептори. Фактът, че норкветиапин инхибира NET рецептора и има частичното агонистично действие на 5HT_{1A} рецептора, може да допринася за терапевтичната ефикасност на Сероквел като антидепресант.

Фармакодинамични ефекти:

Кветиапин е активен в тестове за антипсихотична активност, като напр. условно рефлексорно избягване. Той блокира също и действието на допаминовите агонисти, измерено поведенчески или електрофизиологично, и повишава концентрациите на допаминовите метаболити - неврохимичен показател за D₂-рецепторна блокада.

В предклиничните тестове, прогностични за ЕПС, кветиапин се различава от типичните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не предизвиква свръхчувствителност на допаминовите D₂-рецептори след хронично приложение. Кветиапин предизвиква само слаба катаlepsия в дози, ефективно блокиращи допаминовите D₂-рецептори. Кветиапин показва селективност към лимбичната система, като предизвиква блокада на деполяризацията на мезолимбичните, но не и на нигростриалните допамин-съдържащи неврони след хронично приложение. Кветиапин показва минимално дистонично предразположение в халоперидол-

сенситизирани или нетретиран с лекарство маймуни Cebus след остро и хронично приложение. (вж. точка 4.8)

Клинична ефикасност:

Шизофрения

В три плацебо-контролирани клинични изпитвания при пациенти с шизофрения, използващи различни дози кветиапин, няма разлики между групите на лечение със Сероквел и с плацебо в честотата на ЕПС или едновременната употреба на антихолиннергии. Едно плацебо-контролирано клинично изпитване, оценяващо фиксирани дози кветиапин в границите от 75 до 750 mg/ден, не показва данни за увеличение на ЕПС или на употребата на едновременно прилагани антихолиннергии. Дългосрочната ефикасност на Сероквел IR за предотвратяване на шизофренни рецидиви не е проверена в заслепени клинични изпитвания. В открити клинични изпитвания при пациенти с шизофрения кветиапин е ефективен за поддържане на клиничното подобрене по време на продължаване на терапията при пациенти с начален отговор към лечението, което показва известна дългосрочна ефикасност.

Биполарно разстройство

В четири плацебо-контролирани клинични изпитвания, оценяващи дози Сероквел до 800 mg/ден при лечение на умерени до тежки манийни епизоди, в две като монотерапия и като комбинирана терапия с литий или дивалпроекс, няма разлики между групите на лечение със Сероквел и с плацебо в честотата на ЕПС или на едновременната употреба на антихолиннергии.

При лечение на умерени до тежки манийни епизоди Сероквел показва по-добра ефикасност в сравнение с плацебо при намаление на манийните симптоми след 3 и 12 седмици, в две изпитвания като монотерапия. Няма данни от продължителни клинични изпитвания, които да покажат ефективността на Сероквел за предотвратяване на последващи манийни или депресивни епизоди. Данните за Сероквел в комбинация с дивалпроекс или литий при остри умерени до тежки манийни епизоди след 3 и 6 седмици са ограничени. Комбинираната терапия обаче се понася добре. Данните показват адитивен ефект на седмица 3. Второ изпитване не показва адитивен ефект на седмица 6.

Средната медиана на дозата на Сероквел през последната седмица при респондентите е приблизително 600 mg/ден и приблизително 85% от респондентите са в дозовата граница от 400 до 800 mg/ден.

В 4 клинични изпитвания с продължителност от 8 седмици при пациенти с умерени до тежки депресивни епизоди при биполарно I или биполарно II разстройство, Сероквел IR 300 mg и 600 mg е значимо по-добър от плацебо за съответните измервания на резултата: средно подобрене на MADRS, като отговорът е определен като най-малко 50% подобрене в общия MADRS скор от изходно ниво. Няма разлика във величината на ефекта между пациентите, получавали 300 mg Сероквел IR, и тези, получавали доза от 600 mg.

Във фазата на продължение при две от тези клинични изпитвания се доказва, че продължителното лечение на пациентите, които се повлияват от Сероквел IR 300 или 600 mg, е ефикасно в сравнение с лечението с плацебо по отношение на депресивните симптоми, но не и по отношение на манийните симптоми.

В две клинични изпитвания за предотвратяване на рецидив, оценяващи Сероквел в комбинация с лекарства, стабилизиращи настроението, при пациенти с манийни, депресивни епизоди или епизоди със смесено настроение, комбинацията със СЕРОКВЕЛ е по-добра от монотерапия с лекарствата, стабилизиращи настроението, за увеличаване на времето до рецидив от всякаво събитие (манийно, смесено или депресивно). Сероквел е прилаган два пъти дневно с общо 400 mg до 800 mg на ден като комбинирана терапия с литий или валпроат.

В едно 6-седмично рандомизирано клинично изпитване с литий и СЕРОКВЕЛ XR спрямо плацебо и СЕРОКВЕЛ XR при възрастни пациенти с остра мания разликата в средното подобрене на YMRS между групата с добавен литий и групата с добавено плацебо е 2,8 пункта, а разликата в % респонденти (определено като 50% подобрене на YMRS от изходно ниво) е 11% (79% в групата с добавен литий спрямо 68% в групата с добавено плацебо).

В едно продължително изпитване (до 2 години лечение), оценяващо предотвратяването на рецидив при пациенти с манийни, депресивни епизоди или епизоди със смесено настроение кветиапин е по-добър от плацебо за увеличаване на времето до рецидив от всякакво събитие (манийно, смесено или депресивно) при пациенти с биполарно I разстройство. Броят на пациентите със събитие в настроението е 91 (22,5%) в групата с кветиапин, 208 (51,5%) в групата с плацебо и 95 (26,1%) в групите на лечение с литий съответно. При пациентите, повлияващи се от кветиапин, при сравнение на непрекъснато лечение с кветиапин с преминаването към литий резултатите показват, че лечението с преминаване към литий изглежда не е свързано с повишено време до рецидив на събитие в настроението.

Клиничните изпитвания показват, че Сероквел е ефективен при шизофрения и мания, когато се прилага два пъти на ден, въпреки че кветиапин има фармакокинетичен полуживот от приблизително 7 часа. Това допълнително се подкрепя от данните от изследване с позитронна емисионна томография (PET), което установява, че свърването на кветиапин с 5HT₂- и D₂-рецептори се поддържа до 12 часа. Безопасността и ефикасността на дози по-големи от 800 mg/ден не са оценявани.

Клинична безопасност

В краткосрочни, плацебо-контролирани клинични изпитвания при шизофрения и биполарна мания общата честота на екстрапирамидни симптоми е подобна на плацебо (шизофрения: 7,8% за кветиапин и 8,0% за плацебо; биполарна мания: 11,2% за кветиапин и 11,4% за плацебо). Повисока честота на екстрапирамидни симптоми е наблюдавана при пациентите, лекувани с кветиапин, в сравнение с тези, лекувани с плацебо, в краткосрочни, плацебо-контролирани клинични изпитвания при големи депресивни разстройства (MDD) и биполарна депресия. В краткосрочни, плацебо-контролирани изпитвания при биполарна депресия общата честота на екстрапирамидни симптоми е 8,9% за кветиапин в сравнение с 3,8% за плацебо. В краткосрочни, плацебо-контролирани клинични изпитвания с монотерапия при голямо депресивно разстройство общата честота на екстрапирамидни симптоми е 5,4% за Сероквел XR и 3,2% за плацебо. В едно краткосрочно плацебо-контролирано клинично изпитване с монотерапия при пациенти в старческа възраст с голямо депресивно разстройство, общата честота на екстрапирамидни симптоми е 9,0% за Сероквел XR и 2,3% за плацебо. И при биполарна депресия, и при MDD честотата на отделните нежелани събития (напр., акатизия, екстрапирамидно нарушение, тремор, дискинезия, дистония, безпокойство, неволеви мускулни контракции, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) не надхвърля 4% във всяка група на лечение.

В краткосрочни (вариращи от 3 до 8 седмици) плацебо-контролирани клинични изпитвания с фиксирана доза (50 mg/ден до 800 mg/ден) средното наддаване на тегло при пациентите, лекувани с кветиапин, варира от 0,8 kg за дневната доза от 50 mg до 1,4 kg за дневната доза от 600 mg (с по-ниско наддаване при дневната доза от 800 mg) в сравнение с 0,2 kg при пациентите, лекувани с плацебо. Процентът на пациентите, лекувани с кветиапин, които наддават $\geq 7\%$ от телесното тегло варира от 5,3% за дневната доза от 50 mg до 15,5% за дневната доза от 400 mg (с по-ниско наддаване при дневните дози от 600 и 800 mg) в сравнение с 3,7% при пациентите, лекувани с плацебо.

Едно 6-седмично рандомизирано клинично изпитване с литий и СЕРОКВЕЛ XR спрямо плацебо и СЕРОКВЕЛ XR при възрастни пациенти с остра мания показва, че комбинацията на

СЕРОКВЕЛ XR с литий води до повече нежелани събития (63% спрямо 48% при СЕРОКВЕЛ XR в комбинация с плацебо). Резултатите от безопасността показват по-висока честота на екстрапирамидни симптоми, съобщавани при 16,8% от пациентите в групата с добавяне на литий и 6,6% в групата с добавяне на плацебо, повечето от които се състоят от тремор, съобщаван при 15,6% от пациентите в групата с добавяне на литий и 4,9% в групата с добавяне на плацебо. Честотата на сънливост е по-висока в групата със СЕРОКВЕЛ XR с добавяне на литий (12,7%) в сравнение с групата със СЕРОКВЕЛ XR с добавяне на плацебо (5,5%). Освен това, по-висок процент пациенти, лекувани в групата с добавяне на литий (8,0%), са наддали на тегло ($\geq 7\%$) в края на лечението в сравнение с пациентите в групата с добавяне на плацебо (4,7%).

По-продължителните клинични изпитвания за предотвратяване на рецидив имат открит период (вариращ от 4 до 36 седмици), по време на който пациентите са лекувани с кветиапин, последвано от рандомизиран период на отнемане, в който пациентите са рандомизирани за кветиапин или плацебо. При пациентите, които са рандомизирани за лечение с кветиапин, средното наддаване на тегло по време на открития период е 2,56 kg, а към седмица 48 от рандомизирания период средното наддаване на тегло е 3,22 kg в сравнение с откритото изходно ниво. При пациентите, рандомизирани за получаване на плацебо, средното наддаване на тегло по време на открития период е 2,39 kg, а към седмица 48 от рандомизирания период средното наддаване на тегло е 0,89 kg в сравнение с откритото изходно ниво.

В плацебо-контролираните клинични изпитвания при пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, честотата на мозъчно-съдови нежелани събития на 100 пациенто-години не е по-висока при пациентите, лекувани с кветиапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо.

Във всички краткосрочни плацебо-контролирани изпитвания с монотерапия при пациенти с изходен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/L$ честотата на най-малко един случай на промяна към брой неутрофили $< 1,5 \times 10^9/L$ е 1,9% при пациентите, лекувани с кветиапин, в сравнение с 1,5% при пациентите, лекувани с плацебо. Честотата на промени към $> 0,5$ - $< 1,0 \times 10^9/L$ е същата (0,2%) при пациентите, лекувани с кветиапин, както при пациентите, лекувани с плацебо. Във всички клинични изпитвания (плацебо-контролирани, открити, с активно лекарство за сравнение) при пациентите с изходен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/L$ честотата на най-малко един случай на промяна към брой неутрофили $< 1,5 \times 10^9/L$ е 2,9%, а към $< 0,5 \times 10^9/L$ – 0,21% при пациентите, лекувани с кветиапин.

Лечението с кветиапин е свързано с дозо-зависимо намаление на нивата на тироидните хормони. Честотата на промени на TSH е 3,2 % за кветиапин спрямо 2,7 % за плацебо. Реципрочните, потенциално клинично значими промени на T3 или T4 и TSH в тези изпитвания са редки и наблюдаваните промени в нивата на тироидните хормони не са свързани с клинични симптоми на хипотиреоидизъм.

Намалението на общия и свободния T₄ е максимално през първите шест седмици на лечение с кветиапин, без по-нататъшно намаление по време на продължително лечение. В около 2/3 от всички случаи, прекъсването на лечението с кветиапин е свързано с обръщане на ефектите върху общия и свободния T₄, независимо от продължителността на лечението.

Катаракти/помътняване на лещата

В едно клинично изпитване за оценка на катарактогенния потенциал на Сероквел (200-800 mg/ден) спрямо рисперидон (2-8 mg) при пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство процентът на пациентите с повишена степен на помътняване на лещата не е по-висок при Сероквел (4%) в сравнение с рисперидон (10%) при пациенти с най-малко 21 месеца експозиция.

Педиатрична популация

Клинична ефикасност

Ефикасността и безопасността на Сероквел са проучвани в едно 3-седмично плацебо-контролирано клинично изпитване за лечение на мания (n= 284 пациенти от САЩ на възраст 10-17). Около 45% от популацията пациенти са имали допълнителна диагноза хиперкинетично разстройство с нарушение на вниманието (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD). Освен това, е проведено едно 6-седмично плацебо-контролирано клинично изпитване за лечение на шизофрения (n=222 пациенти на възраст 13-17). В двете клинични изпитвания пациентите с известна липса на отговор към Сероквел са изключвани. Лечението със СЕРОКВЕЛ е започнало с 50 mg/ден, като на ден 2 дозата е повишена до 100 mg/ден. След това дозата е титрирана до таргетната доза (мания 400-600 mg/ден; шизофрения 400-800 mg/ден) с повишения от 100 mg/ден, прилагана два или три пъти дневно.

В клиничното изпитване с мания разликата в средната промяна на LS от изходното ниво в общия YMRS скор (активно минус плацебо) е -5,21 за Сероквел 400 mg/ден и -6,56 за Сероквел 600 mg/ден. Честотата на респонденти (подобрене на YMRS $\geq$ 50%) е 64% за Сероквел 400 mg/ден, 58% за 600 mg/ден и 37% в рамото с плацебо.

В клиничното изпитване с шизофрения разликата в средната промяна на LS от изходно ниво в общия PANSS скор (активно минус плацебо) е -8,16 за Сероквел 400 mg/ден и -9,29 за Сероквел 800 mg/ден. Схемата на лечение и с ниската доза (400 mg/ден), и с високата доза (800 mg/ден) кветиапин не е по-добра от плацебо по отношение на процента на пациентите, достигнали отговор, определен като $\geq$ 30% намаление от изходното ниво на общия PANSS скор. И при манията, и при шизофренията по-високите дози водят до бройно по-ниска честота на отговор.

В едно трето краткосрочно плацебо-контролирано клинично изпитване с монотерапия със СЕРОКВЕЛ XR при болни деца и юноши (на възраст 10-17 години) с биполарна депресия ефикасност не е доказана.

Няма налични данни за поддържане на ефекта или предотвратяване на рецидив в тази възрастова група.

Клинична безопасност

В краткосрочните педиатрични изпитвания с кветиапин, описани по-горе, честотата на ЕПС в активното рамо спрямо плацебо е 12,9% срещу 5,3% в клиничното изпитване с шизофрения, 3,6% спрямо 1,1% в клиничното изпитване с биполарна мания и 1,1% спрямо 0% в клиничното изпитване с биполарна депресия. Честотата на наддаване на тегло $\geq$ 7% от изходното телесно тегло в активното рамо спрямо плацебо е 17% спрямо 2,5% в клиничните изпитвания с шизофрения и биполарна мания и 12,5% спрямо 6% в клиничното изпитване с биполарна депресия. Честотата на събития, свързани със самоубийство, в активното рамо спрямо плацебо е 1,4% срещу 1,3% в клиничното изпитване с шизофрения, 1,0% спрямо 0% в клиничното изпитване с биполарна мания и 1,1% спрямо 0% в клиничното изпитване с биполарна депресия. По време на удължена фаза на проследяване след лечението в клиничното изпитване с биполарна депресия е имало две допълнителни събития, свързани със самоубийство, при двама пациенти. Един от тези пациенти е лекуван с кветиапин по време на събитието.

Дългосрочна безопасност

Едно 26-седмично открито продължение на острите клинични изпитвания (n=380 пациенти) с гъвкаво дозиране на СЕРОКВЕЛ в дози 400-800 mg/ден предоставя допълнителни данни за безопасност. При децата и юношите се съобщава за повишение на кръвното налягане, а повишен апетит, екстрапирамидни симптоми и повишение на серумния пролактин се съобщават с по-висока честота при децата и юношите отколкото при възрастните пациенти

(вж. точки 4.4 и 4.8). По отношение на наддаването на тегло след коригиране за нормалния растеж при по-голяма продължителност, увеличението на Индекса на телесната маса (ИТМ) от най-малко 0,5 стандартно отклонение от изходното ниво е използвано като мярка за клинично значима промяна; 18.3% от пациентите, които са лекувани с кветиапин в продължение на най-малко 26 седмици, отговарят на този критерий.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кветиапин се абсорбира добре и се метаболизира в голяма степен след перорално приложение. Бионаличността на кветиапин не се повлиява значимо от приложение с храна. Равновесните максимални моларни концентрации на активния метаболит норкветиапин са 35% от тези, наблюдавани при кветиапин.

Фармакокинетиката на кветиапин и норкветиапин е линейна в рамките на одобрените граници на дозиране.

Разпределение

Кветиапин се свързва с плазмените протеини в приблизително 83%.

Метаболизъм

Кветиапин се метаболизира в голяма степен в черния дроб, като изходното съединение представлява под 5% от непроменения материал, свързан с лекарството, в урината или фекалиите след приложение на белязан кветиапин. Изследвания *in vitro* установяват, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медиран метаболитизъм на кветиапин. Норкветиапин се образува и елиминира предимно чрез CYP3A4.

Приблизително 73% от радиоактивността се екскретира в урината и 21% във фекалиите.

Установено е, че кветиапин и няколко от неговите метаболити (включително норкветиапин) са слаби инхибитори на активността на човешкия цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 *in vitro*. CYP инхибиране е наблюдавано *in vitro* само при концентрации приблизително 5 до 50 пъти по-високи от тези, наблюдавани в дозовите граници от 300 до 800 mg/ден при хора. Въз основа на тези резултати *in vitro*, малко е вероятно едновременното приложение на кветиапин с други лекарства да доведе до клинично значимо инхибиране на цитохром P450 медиран метаболитизъм на другото лекарство. От проучванията при животни изглежда, че кветиапин може да индуцира ензими на цитохром P450. В едно специфично проучване на взаимодействията при психотични пациенти обаче не е установено увеличение на активността на цитохром P450 след приложение на кветиапин.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на кветиапин и норкветиапин е приблизително 7 и 12 часа съответно. Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активния плазмен метаболит норкветиапин при човека се екскретира <5% в урината.

Специални популации

Пол

Кинетиката на кветиапин при мъжете и жените не се различава.

Пациенти в старческа възраст

Средният клирънс на кветиапин при пациентите в старческа възраст е приблизително 30 до 50% по-нисък от този, наблюдаван при възрастни на възраст 18 до 65 години.

Бъбречно увреждане

Средният плазмен клирънс на кветиапин е намален с приблизително 25% при лица с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min/1,73m²), но индивидуалните стойности на клирънса са в границите на нормата.

Чернодробно увреждане

Средният плазмен клирънс на кветиапин намалява с прикл. 25% при хора с известно чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин се метаболизира в голяма степен в черния дроб, в популацията с чернодробно увреждане се очакват повишени плазмени нива. Може да е необходимо коригиране на дозата при тези пациенти (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетични данни в равновесно състояние са изследвани при 9 деца на възраст 10-12 години и 12 юноши на лечение с 400 mg кветиапин два пъти дневно. В равновесно състояние плазмените нива на изходното съединение кветиапин при деца и юноши (на възраст 10-17 години), нормализирани според дозата, са обикновено подобни на тези при възрастните, въпреки че C_{max} при децата е в по-високия край на границите, наблюдавани при възрастни. AUC и C_{max} на активния метаболит норкветиапин са по-високи, приблизително 62% и 49% при децата (10-12 години) съответно и 28% и 14% при юношите (13-17 години) съответно в сравнение с възрастните.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за генотоксичност в серия от изследвания за генотоксичност *in vitro* и *in vivo*. При лабораторни животни при клинично значимо ниво на експозиция са наблюдавани следните отклонения, които досега не са потвърдени при продължителни клинични изследвания: При плъхове е наблюдавано отлагане на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни снопотомегалия е наблюдавана хипертрофия на тироидните фоликулни клетки, понижаване на плазмените нива на T₃, намалена концентрация на хемоглобин и намаление на броя на червените и белите кръвни клетки; при кучета е наблюдавано помътняване на лещата и катаракти. (за катаракти/ помътняване на лещата вж. точка 5.1).

В едно проучване на ембрио-феталната токсичност при зайци феталната честота на карпална/тарзална извивка е повишена. Този ефект възниква при наличие на явни ефекти при майките, като напр. намалено наддаване на телесно тегло. Тези ефекти са видими при нива на експозиция на майките, подобни или малко по-високи от тези при хора при максималната терапевтична доза. Значението на тази находка за хората е неизвестно.

В едно проучване на фертилитета при плъхове е наблюдавано гранично намаление на мъжкия фертилитет и псевдо бременност, протрахиран период на диеструс, повишен предкоитусен интервал и намалена честота на забременяване. Тези ефекти са свързани с повишени нива на пролактина и нямат директно значение за хората поради видови разлики в хормоналния контрол на репродукцията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Повидон

Калциев хидроген фосфат дихидрат

Микрокристална целулоза

Натриев нишестен гликолат тип А

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Обвивка

Хипромелоза 2910

Макрогол 400

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172) 25 mg, 100 mg и 150 mg таблетки)

Железен оксид, червен (E172) (25 mg таблетки)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/алуминий

Размер на опаковката

Блистери:

Количество на активното вещество в таблетката	Съдържание на картонената кутия (опаковка)	Блистери
25 mg таблетки	6 таблетки	1 блистер от 6 таблетки
	20 таблетки	2 блистера от 10 таблетки
	30 таблетки	3 блистера от 10 таблетки
	50 таблетки	10 блистера от 5 таблетки
	50 таблетки	5 блистера от 10 таблетки
	60 таблетки	6 блистера от 10 таблетки
		12 блистера от 5 таблетки
	100 таблетки	10 блистера от 10 таблетки
100 mg, 150 mg, 200 mg и 300 mg таблетки	10 таблетки	1 блистер от 10 таблетки
	20 таблетки	2 блистера от 10 таблетки
	30 таблетки	3 блистера от 10 таблетки
	50 таблетки	10 блистера от 5 таблетки
	50 таблетки	5 блистера от 10 таблетки
	60 таблетки	6 блистера от 10 таблетки
	90 таблетки	9 блистера от 10 таблетки
	100 таблетки	10 блистера от 10 таблетки
	120 таблетки	12 блистера от 10 таблетки (само за 150 mg и 300 mg таблетки)
	180 таблетки	18 блистера от 10 таблетки (само за 150 mg и 300 mg таблетки)

Количество на активното вещество в таблетката	Съдържание на картонената кутия (опакровка)	Блистери
	240 таблетки	24 блистера от 10 таблетки (само за 150 mg и 300 mg таблетки)
3-дневна начална опаковка (Комбинирана опаковка)	8 таблетки	1 блистер, съдържащ 6 x 25 mg и 2 x 100 mg таблетки
4-дневна начална опаковка	10 таблетки	1 блистер, съдържащ 6 x 25mg, 3 x 100 mg и 1 x 200 mg 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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел 25 mg филмирани таблетки
кветиапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 25 mg кветиапин (като фумарат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

6 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{имейл.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

сероквел 25 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРНО ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел 25 mg филмирани таблетки
кветиапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

AstraZeneca

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Exp

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел 100 mg (или 150 mg, или 200 mg или 300 mg) филмирани таблетки
кветиапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 100 mg (или 150 mg, или 200 mg или 300 mg) кветиапин (като фумарат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
120 филмирани таблетки (само за 150 mg и 300 mg таблетки)
180 филмирани таблетки (само за 150 mg и 300 mg таблетки)
240 филмирани таблетки (само за 150 mg и 300 mg таблетки)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{имейл.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

сероквел 100 mg (или 150 mg, или 200 mg или 300 mg)

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНО ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел 100 (или 150 mg, или 200 mg или 300 mg) mg филмирани таблетки
кветиапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Exp

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ 3-дневна начална опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел 25 mg и 100 mg филмирани таблетки
кветиапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 25 mg кветиапин (като фумарат)
Всяка таблетка съдържа 100 mg кветиапин (като фумарат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

8 филмирани таблетки

Комбинирана опаковка

Тази опаковка съдържа:
6 x 25 mg филмирани таблетки
2 x 100 mg филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30 ☐С.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{имейл.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Сероквел 25 mg и 100 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНО ФОЛИО 3-дневна начална опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел 25 mg и 100 mg таблетки
кветиапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Exp

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. ДРУГО

Ден 1
Ден 2
Ден 3
сутрин
вечер
25 mg
2x25 mg
100 mg

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ 4-дневна начална опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел 25 mg, 100 mg и 200 mg филмирани таблетки
кветиапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 25 mg кветиапин (като фумарат)
Всяка таблетка съдържа 100 mg кветиапин (като фумарат)
Всяка таблетка съдържа 200 mg кветиапин (като фумарат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. Вж. листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки

Комбинирана опаковка

Тази опаковка съдържа:
6 x 25 mg филмирани таблетки
3 x 100 mg филмирани таблетки
1 x 200 mg филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{имейл.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

сероквел 25 mg, 100 mg и 200 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНО ФОЛИО 4-дневна начална опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел 25 mg, 100 mg и 200 mg таблетки
кветиапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Exp

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. ДРУГО

Ден 1
Ден 2
Ден 3
Ден 4
сутрин
вечер
25 mg
2x25 mg
100 mg
200 mg

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Сероквел 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg филмирани таблетки
Сероквел 3-дневна начална опаковка (Комбинирана опаковка)
Сероквел 4-дневна начална опаковка

Seroquel 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg film-coated tablets
Seroquel 3-Day Starterpack (Combined pack)
Seroquel 4-Day Starterpack

кветиапин / quetiapine

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вж. точка 4.

В тази листовка:

1. Какво представлява Сероквел и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Сероквел
3. Как да приемате Сероквел
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Сероквел
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Сероквел и за какво се използва

Сероквел съдържа вещество, наречено кветиапин. Той принадлежи към група лекарства, наречени антипсихотици. Сероквел може да се използва за лечение на няколко болести, като напр.:

- Биполарна депресия: при която се чувствате тъжни. Може да установите, че се чувствате депресирани, виновни, че чувствате липса на енергия, губите апетит или не можете да спите.
- Мания: при която може да се чувствате много възбудени, въодушевени, развълнувани, ентусиазирани или хиперактивни или да имате лоша преценка, включително да бъдете агресивни или разрушителни.
- Шизофрения: при която може да чувате или чувствате неща, които ги няма, да вярвате в неща, които не са верни, или да се чувствате необичайно подозрителни, тревожни, объркани, виновни, напрегнати или депресирани.

Вашият лекар може да продължи да предписва Сероквел, дори когато се чувствате по-добре.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Сероквел

Не приемайте Сероквел :

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към кветиапин или към някоя от останалите съставки на Сероквел (вж. точка 6: Допълнителна информация)

- ако приемате някое от следните лекарства:
 - някои лекарства за HIV
 - азолови лекарства (за гъбични инфекции)
 - еритромицин или кларитромицин (за инфекции)
 - нефазодон (за депресия).

Не приемайте Сероквел, ако нещо от горните се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Сероквел.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Сероквел, ако:

- Вие или някой във Вашето семейство имате или сте имали проблеми със сърцето, например проблеми със съдечния ритъм, отслабване на сърдечния мускул или възпаление на сърцето или ако приемате лекарства, които могат да повлияят на работата на сърцето Ви.
- имате ниско кръвно налягане
- сте имали инсулт, особено ако сте в старческа възраст
- имате проблеми с черния дроб.
- някога сте имали припадък (гърч).
- имате диабет или имате риск от получаване на диабет. Ако това е така, Вашият лекар може да проверява нивата на кръвна захар, докато приемате Сероквел.
- Вие знаете, че сте имали ниски нива на бели кръвни клетки в миналото (които може да са предизвикани или не от други лекарства).
- Сте човек в старческа възраст с деменция (загуба на мозъчна функция). Ако това е така, Сероквел не трябва да се приема, защото групата лекарства, към които Сероквел принадлежи, може да повишават риска от инсулт или в някои случаи риска от смърт при хора в старческа възраст с деменция.
- Вие или някой друг в семейство Ви има анамнеза за кръвни съсиреци, тъй като лекарства като тези са свързани с образуване на кръвни съсиреци.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите нещо от следните след прием на Сероквел:

- Комбинация от повишена температура, силно схващане на мускулите, изпотяване или а понижено ниво на съзнание (нарушение, наречено “невролептичен малигнен синдром).” Може да се нуждаете от незабавно лечение.
- Неконтролируеми движения, главно на лицето или езика.
- Замайване или силна сънливост. Това би могло да увеличи риска от случайно нараняване (падане) при пациенти в старческа възраст.
- Припадъци (гърчове).
- Продължителна и болезнена ерекция (приапизъм).

Тези състояния може да се предизвикат от този вид лекарство.

Кажете на Вашия лекар възможно най-скоро, ако имате:

- повишена температура, грипоподобни симптоми, болки в гърлото или някаква друга инфекция, тъй като това би могло да се дължи на много нисък брой бели кръвни клетки, което може да наложи спиране на Сероквел и/или прилагане на лечение.
- запек заедно с продължителна коремна болка или запек, който не се повлиява от лечение, тъй като това може да доведе до по-сериозно запушване на червата.

Мисли за самоубийство и влошаване на депресията Ви

Ако сте депресирани, може понякога да си мислите да се нараните или да се самоубиете. Това може да се засили, когато започвате лечение за първи път, тъй като на всички тези лекарства

трябва време, за да започнат да действат, обикновено около две седмици, но понякога по-продължително. Тези мисли може да се засилят също и ако Вие рязко спрете приема на лекарството си. Вероятността да мислите по този начин е по-голяма, ако сте млад възрастен. Информацията от клиничните изпитвания показва повишен риск от суицидни мисли и/или суицидно поведение при млади възрастни на възраст под 25 години с депресия.

Ако имате мисли за нараняване или самоубийство по което и да е време, свържете се с Вашия лекар или веднага отидете в болница. Може да бъде от полза, ако кажете на роднина или близък приятел, че сте депресирани, и да ги помолите да прочетат тази листовка. Вие може да ги помолите да Ви кажат, ако мислят, че депресията Ви се влошава или ако са разтревожени от промените във Вашето поведение.

Надаване на тегло

При пациенти, приемащи Сероквел, е наблюдавано намаляване на тегло. Вие и Вашият лекар трябва редовно да проверявате Вашето тегло.

Деца и юноши

Сероквел не е предназначен за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Сероквел

Информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Не приемайте Сероквел, ако приемате някои от следните лекарства:

- Някои лекарства за HIV.
- Азолови лекарства (за гъбични инфекции).
- Еритромицин или кларитромицин (за инфекции).
- Нефазодон (за депресия).

Кажете на Вашия лекар, ако приемате някои от следните лекарства:

- Лекарства за епилепсия (като фенитоин или карбамазепин).
- Лекарства за високо кръвно налягане.
- Барбитурати (за затруднение при заспиване).
- Тиоридазин или литий (други антипсихотични лекарства).
- Лекарства, които повлияват дейността на сърцето, например лекарства, които могат да предизвикат дисбаланс на електролитите (ниски нива на калий или магнезий), като напр. диуретици (хапчета за отводняване) или някои антибиотици (лекарства за лечение на инфекции).
- Лекарства, които могат да причинят запек.

Преди да спрете приема на всички лекарства, моля първо говорете с Вашия лекар.

Сероквел с храна, напитки и алкохол

- Сероквел може да се приема със или без храна.
- Внимавайте колко алкохол пиете. Това се налага, защото комбинираният ефект на Сероквел и алкохол може да Ви направи сънливи.
- Не пийте сок от грейпфрут, докато приемате Сероквел. Той може да повлияе действието на лекарството.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемете Сероквел. Вие не трябва да приемате Сероквел по време на бременност, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар. Сероквел не трябва да се приема, ако кърмите.

Следните симптоми, които може да бъдат симптоми на отнемане, могат да възникнат при бебета, родени от майки, приемали Сероквел през последното тримесечие (последните три месеца на бременността): треперене, мускулна скованост и/или слабост, сънливост, безпокойство, проблеми с дишането и затруднение в храненето. Ако Вашето бебе развие някои от тези симптоми, може да се наложи да се свържете с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Вашите таблетки могат да Ви накарат да се чувствате сънливи. Не шофирайте и не работете с инструменти или машини, докато не разберете как Ви действат таблетките.

Сероквел съдържа лактоза

Сероквел съдържа лактоза, която е вид захар. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

Ефект върху скриниране за лекарства в урината

Ако ще правите скриниране на урината за лекарства, приемът на Сероквел може да предизвика положителни резултати за метадон или някои лекарства за депресия, наречени трициклични антидепресанти (ТЦА), когато се прилагат някои тест методи, въпреки че Вие може да не вземате метадон или ТЦА. Ако това се случи, може да се извърши по-специфичен тест.

3. Как да приемате Сероквел

Винаги приемайте Сероквел точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще определи началната доза. Поддържащата доза (дневна доза) ще зависи от болестта и нуждите Ви, но обикновено ще бъде между 150 mg и 800 mg.

- Вие ще вземате таблетките си веднъж на ден преди лягане или два пъти на ден в зависимост от болестта Ви
- Гълтайте таблетките цели с вода.
- Вие може да приемате таблетките си със или без храна.
- Не пийте сок от грейпфрут, докато приемате Сероквел. Той може да повлияе действието на лекарството.
- Не спирайте приема на таблетките, дори ако се чувствате по-добре, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Чернодробни проблеми

Ако имате чернодробни проблеми, Вашият лекар може да промени дозата Ви.

Хора в старческа възраст

Ако сте в старческа възраст, Вашият лекар може да промени дозата Ви.

Употреба при деца и юноши

Сероквел не трябва да се използва от деца и юноши на възраст под 18 години.

Ако сте приели повече от необходимата доза Сероквел

Ако вземете повече Сероквел отколкото Вашият лекар Ви е предписал, може да се почувствате сънливи, замаяни и да получите нарушения в работата на сърцето. Свържете се веднага с Вашия лекар или с най-близката болница. Вземете таблетките Сероквел с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете Сероквел

Ако забравите да вземете доза, вземете я веднага щом се сетите. Ако е почти време за следващата доза, изчакайте дотогава. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Сероквел

Ако спрете рязко приема на Сероквел, може да не можете да спите (безсъние), да чувствате позиви за повръщане (гадене) или да получите главоболие, диария, повръщане, замайване или раздразнителност. Вашият лекар може да Ви предложи да намалите дозата постепенно, преди да спрете лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Сероквел може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Замайване (може да доведе до падане), главоболие, сухота в устата.
- Чувство на сънливост (то може да отмине с времето, като продължите приема на Сероквел) (може да доведе до падане).
- Симптомите на отнемане (симптоми, които възникват, когато спрете приема на Сероквел) включват невъзможност за сън (безсъние), позиви за повръщане (гадене), главоболие, диария, повръщане, замайване и раздразнителност. Препоръчва се постепенно преустановяване за период от най-малко 1 до 2 седмици.
- Наддаване на тегло.
- Абнормни мускулни движения. Те включват затруднение при започване на мускулното движения, треперене, чувство на безпокойство или мускулна скованост без болка.
- Промени в количеството на някои масти (триглицериди и общ холестерол)

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Бърза сърдечна дейност.
- Чувство като че ли сърцето Ви се блъска, тупти силно или пропуска удари.
- Запек, стомашно разстройство (нарушено храносмилане).
- Чувство на слабост.
- Подуване на ръцете или краката.
- Ниско кръвно налягане при изправяне. Това може да Ви накара да се чувствате замаяни или да припаднете (може да доведе до падане).
- Повишени нива на захар в кръвта.
- Размазано зрение.
- Абнормни сънища и кошмари
- Чувство на по-силен глад
- Чувство на раздразнение
- Нарушение на говора и езика.
- Мисли за самоубийство и влошаване на депресията.
- Недостиг на въздух.
- Повръщане (главно при пациенти в старческа възраст).
- Повишена температура
- Промени в количеството на тироидните хормони в кръвта
- Намаление на броя на някои видове кръвни клетки
- Увеличение на количеството на чернодробните ензими, измерени в кръвта

- Увеличение на количеството на хормона пролактин в кръвта. Увеличението на хормона пролактин би могло в редки случаи да доведе до следното:
- Подуване на гърдите и неочаквано отделяне на кърма при мъжете и жените.
- Жените може да нямат менструация или да имат нередовна менструация.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Припадъци или гърчове
- Алергични реакции, които може да включват изпъкнал обрив (резки), подуване на кожата и подуване около устата.
- Неприятно усещане в краката (наречено също „синдром на неспокойните крака“).
- Затруднение при преглъщане.
- Неконтролируеми движения, главно на лицето или езика.
- Сексуална дисфункция.
- Диабет
- Промяна в електрическата активност на сърцето, наблюдавана на ЕКГ (удължаване на QT)
- Сърдечна дейност по-бавна от нормалното, която може да възникне в началото на лечението и може да бъде свързана с ниско кръвно налягане и припадане.
- Затруднение при уриниране.
- Припадане (може да доведе до падане)
- Запушен нос
- Намаление на количеството на червените кръвни клетки
- Намаление на количеството на натрий в кръвта

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1000 души):

- Комбинация от повишена температура (треска), изпотяване, сковани мускули, чувство за силна сънливост или припадане (нарушение, наречено “невролептичен малигнен синдром”).
- Пожълтяване на кожата и очите (жълтеница).
- Възпаление на черния дроб (хепатит).
- Продължителна и болезнена ерекция (приапизъм).
- Подуване на гърдите и неочаквано отделяне на кърма (галакторея).
- Менструално нарушение.
- Кръвни съсиреци във вените, особено на краката (симптомите включват подуване, болка и зачервяване на крака), които могат да се придвижат през кръвоносните съдове до белите дробове и да предизвикат болка в гърдите и затруднение в дишането. Ако забележите някои от тези симптоми, потърсете незабавно лекарска помощ.
- Ходене, говорене, хранене или други действия по време на сън.
- Понижена телесна температура (хипотермия).
- Възпаление на панкреаса
- Състояние (наречено “метаболически синдром”), при което Вие може да имате комбинация от 3 или повече от следните: увеличение на мазнината около корема Ви, намаление на “добрия холестерол” (HDL-C), увеличение на един вид масти в кръвта, наречени триглицериди, високо кръвно налягане и увеличение на кръвната захар.
- Комбинация от повишена температура, грипоподобни симптоми, болки в гърлото или някаква друга инфекция с много нисък брой бели кръвни клетки, състояние, наречено агранулоцитоза.
- Запушване на червата.
- Повишена креатин фосфокиназа в кръвта (ензим в мускулите)

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Тежък обрив, мехури или червени петна по кожата.
- Тежка алергична реакция (наречена анафилаксия), която може да предизвика затруднение в дишането или шок.
- Бързо подуване на кожата, обикновено около очите, устните и гърлото (ангиоедем).
- Сериозно състояние с образуване на мехури по кожата, устата, очите и гениталиите (синдром на Stevens-Johnson)
- Неадекватна секреция на хормон, който контролира обема на урината.
- Разграждане на мускулни влакна и болка в мускулите (рабдомиолиза).
- Влошаване на съществуващ диабет.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Кожен обрив с неправилни червени петна (еритема мултиформе).
- Сериозна, внезапна алергична реакция със симптоми като напр. повишена температура и мехури по кожата и обелване на кожата (токсична епидермална некролиза).
- Симптоми на отнемане може да възникнат при бебета, родени от майки, които са приемали Сероквел по време на бременността си.

Класът лекарства, към който Сероквел принадлежи, може да причини проблеми със сърдечния ритъм, които могат да бъдат сериозни и в тежки случаи може да бъдат фатални.

Някои нежелани реакции се наблюдават само когато се вземе кръв за изследване. Те включват промени в количеството на някои масти (триглицериди и общ холестерол) или на захарта в кръвта, промени в количеството на тироидните хормони в кръвта, повишение на чернодробните ензими, намаление на броя на някои видове кръвни клетки, намаление на количеството на червените кръвни клетки, повишение на креатин фосфокиназата в кръвта (вещество в мускулите), намаление на количеството на натрий в кръвта и увеличение на количеството на хормона пролактин в кръвта.

Увеличението на хормона пролактин би могло в редки случаи да доведе до следното:

- Подуване на гърдите и неочаквано отделяне на кърма при мъжете и жените.
- Жените може да нямат менструация или да имат нередовна менструация.

Вашият лекар може да поиска да правите изследвания на кръвта от време на време.

Нежелани реакции при деца и юноши

Същите нежелани реакции, които може да възникнат при възрастните, могат да се появят също и при децата и юношите.

Следните нежелани реакции са наблюдавани по-често при децата и юношите или не са наблюдавани при възрастните:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Увеличение на количеството на хормон, наречен пролактин, в кръвта. Увеличението на хормона пролактин би могло в редки случаи да доведе до следното:
 - Подуване на гърдите и неочаквано отделяне на кърма при момчетата и момичетата
 - Момичетата може да нямат менструация или да имат нередовна менструация
- Повишен апетит
- Повръщане
- Абнормни мускулни движения. Те включват затруднение при започване на мускулни движения, треперене, чувство на безпокойство или мускулна скованост без болка.
- Повишение на кръвното налягане

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Чувство на слабост, припадане (може да доведе до падане).
- Запушен нос.
- Чувство на раздразнителност.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **национална система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Сероквел

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Сероквел след срока на годност, отбелязан върху опаковката след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява под 30°C.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**Какво съдържа Сероквел**

- Активното вещество е кветиапин. Сероквел таблетки съдържат 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg или 300 mg кветиапин (като кветиапин фумарат).

Другите съставки са:

Ядро на таблетката: повидон, калциев хидроген фосфат дихидрат, микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат тип А, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката: хипромелоза, макрогол, титанов диоксид (E171). Таблетките от 25 mg, 100 mg и 150 mg съдържат също и жълт железен оксид (E172), а от 25 mg съдържат червен железен оксид (E172).

Как изглежда Сероквел и какво съдържа опаковката

Сероквел 25 mg филмирани таблетки са с прасковен цвят, кръгли, двойноизпъкнали и гравирани със SEROQUEL 25 от едната страна

Сероквел 100 mg филмирани таблетки са жълти, кръгли, двойноизпъкнали и гравирани със SEROQUEL 100 от едната страна

Сероквел 150 mg филмирани таблетки са бледо жълти, кръгли, двойноизпъкнали и гравирани със SEROQUEL 150 от едната страна

Сероквел 200 mg филмирани таблетки са бели, кръгли, двойноизпъкнали и гравирани със SEROQUEL 200 от едната страна

Сероквел 300 mg филмирани таблетки са бели, капсуловидни и гравирани със SEROQUEL от едната страна и 300 от другата страна

Размери на опаковката от 20, 30, 50, 60 и 100 таблетки са регистрирани за всички количества на активното вещество. Освен това, при таблетките от 25 mg е регистрирана опаковка от 6 таблетки. При таблетките от 100 mg, 150 mg, 200 mg и 300 mg е регистрирана опаковка от 10, 90 таблетки. При таблетките от 150 mg и 300 mg е регистрирана опаковка от 120, 180 и 240 таблетки. При 3-дневната начална опаковка е регистрирана опаковка от 8 таблетки, а при

4-дневната начална опаковка е регистрирана опаковка от 10 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба..

Притежател на разрешението за употреба и производител

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{имейл.:}>

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите членки на ЕИП под следните имена:

ДЪРЖАВА	ТЪРГОВСКО ИМЕ
Австрия	Seroquel
Белгия	Seroquel
Кипър	Seroquel
Дания	Seroquel
Естония	Seroquel
Финландия	Seroquel
Германия	Seroquel® 25 mg Filmtabletten, Seroquel® 100 mg Filmtabletten, Seroquel® 200 mg Filmtabletten, Seroquel® 300 mg Filmtabletten
Гърция	Seroquel
Исландия	Seroquel
Ирландия	Seroquel
Италия	Seroquel
Латвия	Seroquel
Литва	Seroquel
Люксембург	Seroquel
Малта	Seroquel
Нидерландия	Seroquel
Норвегия	Seroquel
Португалия	Seroquel
Румъния	Seroquel
Словения	Seroquel
Испания	Seroquel
Швеция	Seroquel
Обединено кралство	Seroquel

<[Вж. Приложение I - Да се попълни съгласно националните изисквания]> *[При арбитражни процедури, ако е подходящо]*

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/YYYY}.

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел XR 50 mg таблетки с удължено освобождаване
Сероквел XR 150 mg таблетки с удължено освобождаване
Сероквел XR 200 mg таблетки с удължено освобождаване
Сероквел XR 300 mg таблетки с удължено освобождаване
Сероквел XR 400 mg таблетки с удължено освобождаване

Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets
Seroquel XR 150 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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Сероквел XR 50 mg съдържа 50 mg кветиапин (като кветиапин фумарат)
Помощно вещество : 119 mg лактоза (безводна) на таблетка
Сероквел XR 150 mg съдържа 150 mg кветиапин (като кветиапин фумарат)
Помощно вещество : 71 mg лактоза (безводна) на таблетка
Сероквел XR 200 mg съдържа 200 mg кветиапин (като кветиапин фумарат)
Помощно вещество : 50 mg лактоза (безводна) на таблетка
Сероквел XR 300 mg съдържа 300 mg кветиапин (като кветиапин фумарат)
Помощно вещество : 47 mg лактоза (безводна) на таблетка
Сероквел XR 400 mg съдържа 400 mg кветиапин (като кветиапин фумарат)
Помощно вещество : 15 mg лактоза (безводна) на таблетка

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване
Сероквел XR 50 mg таблетки са с прасковен цвят и гравирани с “XR 50” от едната страна
Сероквел XR 150 mg таблетки са бели и гравирани с “XR 150” от едната страна
Сероквел XR 200 mg таблетки са жълти и гравирани с “XR 200” от едната страна
Сероквел XR 300 mg таблетки са бледо жълти и гравирани с “XR 300” от едната страна
Сероквел XR 400 mg таблетки са бели и гравирани с “XR 400” от едната страна

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сероквел XR е показан за:

- лечение на шизофрения
- лечение на биполарно разстройство:
 - за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство
 - за лечение на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство
 - за предотвратяване на рецидив на манийни или депресивни епизоди при пациенти с биполарно разстройство, които преди това са се повлиявали от лечение с кветиапин.

- като добавка към лечението на големи депресивни епизоди при пациенти с голямо депресивно разстройство (MDD), които са имали субоптимален отговор към монотерапия с антидепресанти (вж. точка 5.1). Преди започване на лечение клиницистите трябва да вземат предвид профила на безопасност на СЕРОКВЕЛ XR (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Съществуват различни схеми на дозиране за всяко показание. Поради това трябва да е сигурно, че пациентите ще получат ясна информация относно подходящата дозировка при тяхното състояние.

Сероквел XR трябва да се прилага веднъж дневно без храна. Таблетки трябва да се преглъщат цели и да не се делят, дъвчат или смачкват.

Възрастни:

За лечение на шизофрения и умерени до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство

Сероквел XR трябва да се прилага най-малко един час преди хранене. Дневната доза в началото на терапията е 300 mg на Ден 1 и 600 mg на Ден 2. Препоръчителната дневна доза е 600 mg обаче, ако е клинично оправдано, дозата може да се увеличи до 800 mg дневно. Дозата трябва да се коригира в границите на ефективните дози от 400 mg до 800 mg на ден в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на пациента. При поддържаща терапия при шизофрения не е необходимо коригиране на дозата.

За лечение на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство

Сероквел XR трябва да се прилага преди лягане. Общата дневна доза през първите четири дни на терапия е 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4). Препоръчителната дневна доза е 300 mg. В клиничните изпитвания не е наблюдавана допълнителна полза в групата с 600 mg в сравнение с групата с 300 mg (вж. точка 5.1). Отделни пациенти може да имат полза от доза от 600 mg доза. Лечение с дози по-големи от 300 mg трябва да се започва от лекари с опит в лечението на биполарно разстройство. Клиничните изпитвания са показали, че при отделни пациенти, в случай на проблеми с поносимостта, може да се помисли за намаление на дозата до минимално 200 mg.

За предотвратяване рецидив при биполарно разстройство

За предотвратяване на рецидив от манийни, смесени или депресивни епизоди при биполарно разстройство пациентите, които са се повлияли от Сероквел XR при остро лечение на биполарно разстройство, трябва да продължат терапията със Сероквел XR в същата доза, приложена преди лягане. Дозата на Сероквел XR може да се коригира в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент в дозовите граници от 300 mg до 800 mg/ден. Важно е при поддържаща терапия да се използва най-ниската ефективна доза.

За добавка към лечение на големи депресивни епизоди при MDD:

Сероквел XR трябва да се прилага преди лягане. Дневната доза в началото на терапията е 50 mg на Ден 1 и 2 и 150 mg на Ден 3 и 4. В краткосрочни изпитвания антидепресивен ефект е наблюдаван при 150 и 300 mg/ден като добавка към терапията (с амитриптилин, бупропион, циталопрам, дулоксетин, есциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин и венлафаксин - вж. точка 5.1) и при 50 mg/ден в краткосрочните изпитвания с монотерапия. Има повишен риск от нежелани събития при по-високи дози. Поради това, при лечението клиницистите трябва да осигурят прилагането на най-ниската ефективна доза, като се започне с 50 mg/ден. Необходимостта от увеличаване на дозата от 150 до 300 mg/ден трябва да се реши въз основа на оценка на отделния пациент.

Преминаване от лечение със Сероквел таблетки с незабавно освобождаване:

За по-удобно дозиране пациентите, които в момента се лекуват с разделени дози от Сероквел таблетки с незабавно освобождаване, може да преминат към Сероквел XR с еквивалентната обща дневна доза, приемана веднъж дневно. Може да се наложат отделни корекции на дозата.

Пациенти в старческа възраст:

Както при другите антипсихотици и антидепресанти, Сероквел XR трябва да се използва предпазливо при пациенти в старческа възраст, особено по време на началния период на дозиране. Може да се наложи скоростта на титриране на Сероквел XR да бъде по-бавна, а дневната терапевтична доза да бъде по-ниска отколкото прилаганата при по-младите пациенти. Средният плазмен клирънс на кветиапин е намален с 30-50% при лица в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти. Пациентите в старческа възраст трябва да започнат с 50 mg/ден. Дозата може да се увеличава с повишения от 50 mg/ден до ефективна доза в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент.

При пациенти в старческа възраст с големи депресивни епизоди при MDD дозирането трябва да започне с 50 mg/ден на Дни 1-3, като се увеличи до 100 mg/ден на Ден 4 и до 150 mg/ден на Ден 8. Трябва да се използва най-ниската ефективна доза, като се започне от 50 mg/ден. Ако въз основа на оценка на отделния пациент е необходимо повишение на дозата до 300 mg/ден, това не трябва да стане преди Ден 22 от лечението.

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

Педиатрична популация

Сероквел XR не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липса на данни, които да поддържат употребата в тази възрастова група. Наличните данни от плацебо-контролирани клинични изпитвания са представени в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Бъбречно увреждане:

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане:

Кветиапин се метаболизира в голяма степен в черния дроб. Поради това, Сероквел XR трябва да се използва предпазливо при пациенти с известно чернодробно увреждане, особено по време на началния период на дозиране. Пациенти с чернодробно увреждане трябва да започнат с 50 mg/ден. Дозата може да се увеличава в повишения от 50 mg/ден до ефективна доза в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент.

4.3 Противопоказания

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

Едновременното приложение на инхибитори на цитохром P450 3A4, като напр. HIV-протеазни инхибитори, азолови антимикотични средства, еритромицин, кларитромицин и нефазодон, е противопоказано. (Вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като Сероквел XR има няколко показания, трябва да се има предвид профилът на безопасност по отношение на диагнозата на отделния пациент и дозата, която се прилага.

Дългосрочната ефикасност и безопасност на Сероквел XR като допълваща терапия при пациенти с MDD не са оценявани, обаче, дългосрочната ефикасност и безопасност на Сероквел XR като монотерапия са оценени при възрастни пациенти (вж. точка 5.1)

Педиатрична популация

Кветиапин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липса на данни, които да поддържат употребата в тази възрастова група. Клиничните изпитвания с кветиапин са показали, че в допълнение към известния профил на безопасност, установен при възрастни (вж. точка 4.8), някои нежелани събития възникват с по-висока честота при децата и юношите в сравнение с възрастните (повишен апетит, повишения на серумния пролактин, повръщане, ринит и синкоп) или може да имат различни последствия при децата и юношите (екстрапирамидни симптоми и раздразнителност), като е идентифицирано едно събитие, което не е наблюдавано преди това в клиничните изпитвания при възрастни (повишение на кръвното налягане). Промени във функционалните тестове на щитовидната жлеза също са наблюдавани при деца и юноши.

Освен това, последиците за безопасността при продължително лечение с кветиапин по отношение на растежа и съзряването не са изследвани повече от 26 седмици. Късните последствия за когнитивното и поведенческото развитие не са известни.

В плацебо-контролирани клинични изпитвания при деца и юноши кветиапин е свързан с повишена честота на екстрапирамидни симптоми (ЕПС) в сравнение с плацебо при пациентите, лекувани за шизофрения, биполарна мания и биполарна депресия (вж. точка 4.8).

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване:

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск персистира до появата на значима ремисия. Тъй като през първите няколко седмици или повече от лечението може да не се появи подобрение, пациентите трябва да се наблюдават внимателно до възникване на такова подобрение. От общия клиничен опит е известно, че рискът от самоубийство може да се повиши в ранните стадии на възстановяването.

Освен това, лекарите трябва да имат предвид потенциалния риск от събития, свързани със самоубийство, след рязко прекъсване на лечението с кветиапин, поради известните рискови фактори при лечението на заболяването.

Другите психични състояния, за които се предписва кветиапин, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Освен това, тези състояния може да се съпътстват с големи депресивни епизоди. Поради това, същите предпазни мерки, които се предприемат при лечение пациентите с големи депресивни епизоди, трябва да се съблюдават при лечението на пациенти с други психични нарушения.

Известно е, че пациентите с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или болните, показващи значима степен на суицидни идеи преди започване на лечението, са изложени на по-голям риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да се наблюдават внимателно по време на лечението. Един мета анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психични нарушения показват повишен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациентите под 25 години.

Лекарствената терапия трябва да се съпровожда с внимателно наблюдение на пациентите и по-специално на болните с висок риск, особено по време на ранното лечение и след промени в дозата. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да са нащрек относно необходимостта да се следи за всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и да се търси незабавно лекарска помощ, ако тези симптоми са налице.

В по-краткотрайни плацебо-контролирани клинични изпитвания при пациенти с големи депресивни епизоди при биполарно разстройство е наблюдаван повишен риск от събития, свързани със самоубийство, при млади възрастни пациенти (по-млади от 25 години), лекувани с кветиапин, в сравнение с лекуваните с плацебо (3,0% спрямо 0%, съответно). В клиничните изпитвания при пациенти с MDD честотата на събития, свързани със самоубийство, наблюдавана при млади възрастни пациенти (по-млади от 25 години), е 2,1% (3/144) за кветиапин и 1,3% (1/75) за плацебо.

Метаболитен риск

Като се има предвид наблюдаваният риск от влошаване на метаболитния профил, включително промените в теглото, кръвната глюкоза (вж. хипергликемия) и липидите, който е наблюдаван в клиничните изпитвания, метаболитните показатели на пациентите трябва да се оценяват при започване на лечението и промените в тези показатели трябва да се контролират редовно в хода на лечението. Влошаването на тези показатели трябва да се лекува по клинично подходящ начин (вж. също точка 4.8).

Екстрапирамидни симптоми:

В плацебо-контролирани клинични изпитвания при възрастни пациенти кветиапин е свързан с повишена честота на екстрапирамидни симптоми (ЕПС) в сравнение с плацебо при пациенти, лекувани за големи депресивни епизоди при биполарно разстройство и голямо депресивно разстройство (вж. точки 4.8 и 5.1).

Употребата на кветиапин е свързана с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или стресиращо безпокойство и необходимост от движение, често придружавано от неспособност да се седи или да се стои мирно. Най-вероятно е това да се случи в първите няколко седмици на лечение. При пациентите, които развият тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде пагубно.

Късна дискинезия:

Ако се появят признаци и симптоми на късна дискинезия, трябва да се има предвид намаление на дозата или преустановяване на кветиапин. Симптомите на късна дискинезия може да се влошат или дори да възникнат след преустановяване на лечението (вж. точка 4.8).

Сънливост и замайване:

Лечението с кветиапин е свързано със сънливост и свързани симптоми, като напр. седация (вж. точка 4.8). В клиничните изпитвания с лечение на пациенти с биполарна депресия началото обикновено е през първите 3 дни на лечение и те са предимно с лека до умерена интензивност. При пациентите, получили силна сънливост, може да се наложи по-чест контакт за най-малко 2 седмици от началото на сънливостта или до подобряване на симптомите, като може да се наложи да се помисли и за преустановяване на лечението.

Ортостатична хипотония

Лечението с кветиапин е свързано с ортостатична хипотония и свързано замайване (вж. точка 4.8), които, както сънливостта, започват обикновено по време на началния период на титриране на дозата. Това би могло да увеличи честотата на случайни наранявания (падане), особено в популацията на пациентите в старческа възраст. Поради това, пациентите трябва да се съветват да внимават, докато не се запознаят с потенциалните ефекти на лекарството.

Кветиапин трябва да се използва предпазливо при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдово заболяване или други състояния, предразполагащи към хипотония. При възникване на ортостатична хипотония трябва да се има предвид намаление на дозата или по-постепенно титриране, особено при пациенти със съпътстващо сърдечно-съдово заболяване.

Гърчове:

В контролираните клинични изпитвания няма разлика в честотата на гърчовете при пациентите, лекувани с кветиапин или с плацебо. Няма налични данни за честотата на гърчове при пациентите с анамнеза за гърчове. Както при другите антипсихотици, препоръчва се предпазливост при лечение на пациенти с анамнеза за гърчове (вж. точка 4.8).

Невролептичен малигнен синдром:

Невролептичният малигнен синдром е свързан с лечение с антипсихотици, включително кветиапин (вж. точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променен психичен статус, мускулна ригидност, автономна нестабилност и повишена креатин фосфокиназа. В такъв случай, кветиапин трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Тежка неутропения и агранулоцитоза:

В клиничните изпитвания с кветиапин се съобщава за тежка неутропения (брой неутрофили $< 0,5 \times 10^9/L$). Повечето случаи на тежка неутропения са възникнали до няколко месеца от началото на терапията с кветиапин. Няма очевидна връзка с дозата. По време на постмаркетинговия опит, някои случаи са били фатални. Възможните рискови фактори за неутропения включват съществуващ нисък брой бели кръвни клетки (WBC) и анамнеза за лекарство-индуцирана неутропения. В някои случаи обаче тя се появява при пациенти без предшестващи рискови фактори. Прилагането на кветиапин трябва да се преустанови при пациенти с брой на неутрофилите $< 1,0 \times 10^9/L$. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция и броят на неутрофилите трябва да се проследява (докато те не надхвърлят $1,5 \times 10^9/L$) (вж. точка 5.1).

Неутропенията трябва да се има предвид при пациенти с инфекция или повишена температура, особено при липса на очевиден(ни) и предразполагащ(и) фактор(и), като трябва да се лекува по клинично подходящ начин.

Пациентите трябва да се съветват незабавно да съобщават за появата на признаци/симптоми, съответстващи на агранулоцитоза или инфекция (напр. повишена температура, слабост, летаргия, или възпалено гърлото), по всяко време при терапия със Сероквел. При такива пациенти трябва бързо да се изследва броят на WBC и абсолютният брой неутрофили (АБН), особено при отсъствие на предразполагащи фактори.

Взаимодействия:

Вж. също точка 4.5.

Едновременната употреба на кветиапин с мощен индуктор на чернодробните ензими, като напр. карбамазепин или фенитоин, съществено намалява плазмените концентрации на кветиапин, което би могло да се отрази на ефикасността на терапията с кветиапин. При пациентите, получаващи индуктор на чернодробните ензими, лечението с кветиапин трябва да се започне само ако лекарят счита, че ползите от кветиапин надхвърлят рисковете от отстраняването на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна на индуктора да става постепенно и, ако е необходимо, да се замени с не-индуктор (напр. натриев валпроат).

Тегло

Съобщава се за наддаване на тегло при пациенти, които са лекувани с кветиапин, и то трябва да се проследява и контролира по клинично подходящ начин в съответствие с указанията за използвания антипсихотик (вж. точки 4.8 и 5.1).

Хипергликемия:

Хипергликемия и/или развитие или екзацербация на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, се съобщава рядко, включително някои фатални случаи (вж. точка 4.8). В някои случаи се съобщава за предшестващо увеличение на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчително е подходящо клинично проследяване в съответствие с указанията на използвания антипсихотик. Пациентите, лекувани с някакво антипсихотично

средство, включително кветиапин, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия, (като напр. полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва да се проследяват редовно за влошаване на глюкозния контрол. Теглото трябва да се проследява редовно.

Липиди:

В клиничните изпитвания с кветиапин е наблюдавано повишение на триглицеридите, LDL и общия холестерол и намаление на HDL холестерола (вж. точка 4.8). Липидните промени трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Удължаване на QT:

В клиничните изпитвания и при употреба в съответствие с КХП, кветиапин не е свързан с персистиращо увеличение на абсолютните QT интервали. В постмаркетинговия период удължаване на QT се съобщава при терапевтични дози на кветиапин (вж. точка 4.8) и при предозиране (вж. точка 4.9). Както при другите антипсихотици, трябва да се внимава, когато кветиапин се предписва при пациенти със сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължаване на QT. Трябва да се внимава също и когато кветиапин се предписва с лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала, или едновременно с невролептици, особено при пациенти в старческа възраст, болни с вроден синдром на удължен QT, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

Кардиомиопатия и миокардит

В клиничните изпитвания и по време на постмаркетинговия опит се съобщава за кардиомиопатия и миокардит обаче не е установена причинно-следствена връзка с кветиапин. Лечението с кветиапин трябва да се преоцени при пациенти с подозрение за кардиомиопатия или миокардит.

Отнемане:

Описани са остри симптоми на отнемане, като напр. безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяване и раздразнителност, след рязко прекъсване на кветиапин. Препоръчително е постепенно отнемане за период от най-малко една до две седмици. (вж. точка 4.8)

Пациенти в старческа възраст пациенти с психоза, свързана с деменция:

Кветиапин не е разрешен за лечение на психоза, свързана с деменция.

В рандомизираните плацебо-контролирани изпитвания с някои атипични антипсихотици е наблюдаван приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани събития в популацията с деменция. Механизмът на този повишен риск не е известен. Не може да се изключи повишен риск при други антипсихотици или други популации пациенти. Кветиапин трябва да се използва предпазливо при пациенти с рискови фактори за инсулт.

В един мета-анализ на атипични антипсихотици се съобщава, че пациентите в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, са изложени на повишен риск от смърт в сравнение с плацебо. В две 10-седмични плацебо-контролирани клинични изпитвания на кветиапин обаче при същата популация пациенти (n=710; средна възраст: 83 години; граница: 56-99 години) честотата на смъртност при пациентите, лекувани с кветиапин, е 5,5% спрямо 3,2% в групата с плацебо. Пациентите в тези изпитвания са починали поради различни причини, които съответстват на очакванията в тази популация. Тези данни не установяват причинно-следствена връзка между лечението с кветиапин и смъртта при пациентите в старческа възраст с деменция.

Дисфагия

Има съобщения за дисфагия при лечение с кветиапин (вж. точка 4.8). Кветиапин трябва да се използва предпазливо при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

Запек и чревна обструкция

Запекът представлява рисков фактор за чревна обструкция. Има съобщения за запек и чревна обструкция при лечение с кветиапин (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Това включва съобщения за фатален изход при пациенти с по-висок риск от чревна обструкция, включително болни, получаващи едновременно множество лекарства, които намаляват чревния мотилитет, и/или пациенти, които може да не съобщават симптоми на запек. Пациентите с чревна обструкция/илеус трябва да се наблюдават внимателно и спешно да се лекуват.

Венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Случаи на венозна тромбоемболия (ВТЕ) се съобщават при антипсихотични лекарства. Тъй като пациентите, лекувани с антипсихотици, често имат придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да се идентифицират преди и по време на лечение с кветиапин и да се предприемат превантивни мерки.

Панкреатит

Панкреатит се съобщава в клиничните изпитвания и по време на постмаркетинговия опит. Макар че не всички случаи са обвържани от рискови фактори в постмаркетинговите съобщения, много пациенти са имали фактори, за които е известно, че са свързани с панкреатит, като напр. повишени триглицериди (вж. точка 4.4), камъни в жлъчката и консумация на алкохол.

Допълнителна информация

Данните за кветиапин в комбинация с дивалпроекс или литий при остри умерени до тежки манийни епизоди са ограничени; комбинираната терапия обаче се понася добре (вж. точка 4.8 и 5.1). Данните показват адитивен ефект на седмица 3.

Лактоза:

Сероквел XR таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларп лактазен дефицит, или глюकोзно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Като се имат предвид първичните ефекти на кветиапин върху централната нервна система, той трябва да се използва предпазливо в комбинация с други лекарствени продукти с централно действие и алкохол.

Цитохром Р450 (СYP) 3A4 е ензимът, който главно отговаря за цитохром Р450-медириания метаболизъм на кветиапин. В едно проучване на взаимодействията при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (в доза от 25 mg) с кетоназол, инхибитор на СYP3A4, предизвиква 5- до 8-кратно повишение на AUC на кветиапин. Въз основа на това, едновременната употреба на кветиапин с инхибитори на СYP3A4 е противопоказана. Също така не се препоръчва да се консумира сок от грейпфрут по време на терапия с кветиапин.

В едно клинично изпитване при пациенти с множество дози за оценка на фармакокинетиката на кветиапин, приложен преди и по време на лечение с карбамазепин (известен индуктор на чернодробните ензими), едновременното приложение на карбамазепин значимо повишава клирънса на кветиапин. Това повишение на клирънса намалява системната експозиция на кветиапин (измерена чрез AUC) до средно 13% от експозицията по време на самостоятелното приложение на кветиапин, макар че при някои пациенти е наблюдаван по-голям ефект. Като следствие от това взаимодействие може да възникнат по-ниски плазмени концентрации, което би могло да се отрази на ефикасността на терапията с кветиапин. Едновременното приложение на кветиапин и фенитоин (друг индуктор на микрозомалните ензими) предизвиква силно повишен клирънс на кветиапин с прикл. 450%. При пациенти, получаващи индуктор на

чернодробните ензими, лечение с кветиапин трябва да започва само ако лекарят счита, че ползите от кветиапин надхвърлят рисковете от премахването на индуктора на чернодробните ензими. Важно е, че всяка промяна на индуктора трябва да става постепенно, и ако е необходимо, да се замести с не-индуктор (напр. натриев валпроат) (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо при едновременно приложение на антидепресанта имипрамин (известен инхибитор на CYP 2D6) или флуоксетин (известен инхибитор на CYP 3A4 и CYP 2D6).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо при едновременно приложение на антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Едновременната употреба на кветиапин и тиоридазин предизвиква повишение на клирънса на кветиапин с прибл. 70%.

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя след едновременно приложение с циметидин.

Фармакокинетиката на литий не се променя, когато се прилага едновременно с кветиапин.

В едно 6-седмично рандомизирано клинично изпитване на литий и СЕРОКВЕЛ XR спрямо плацебо и СЕРОКВЕЛ XR при възрастни пациенти с остра мания по-висока честота на екстрапирамидни събития (по-специално тремор), сънливост и наддаване на тегло е наблюдавана в групата с добавяне на литий в сравнение с групата с добавяне на плацебо (вж. точка 5.1).

Фармакокинетиката на натриевия валпроат и кветиапин не се променя в клинично значима степен при едновременното им приложение. Едно ретроспективно изпитване при деца и юноши, получавали валпроат, кветиапин или и двете, се установява по-висока честота на левкопения и неутропения в комбинираната група спрямо групите с монотерапия.

Формално проучване на взаимодействията с обичайно прилаганите сърдечно-съдови лекарствени продукти не е провеждано.

Трябва да се внимава, когато кветиапин се прилага едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват електролитен дисбаланс или повишават QT интервала.

Има съобщения за фалшиво положителни резултати на ензимния имунен тест за метадон и трициклични антидепресанти при пациенти, които са приемали кветиапин. Препоръчва се потвърждение на съмнителните резултати от скринирането с имунен тест чрез подходяща хроматографска техника.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Първи триместър

Умереното количество публикувани данни от случаи на бременност с експозиция на кветиапин (т.е. между 300-1000 изхода от бременност), включително отделни съобщения и някои наблюдационни клинични изпитвания, не предполагат повишен риск от малформации, дължащи се на лечението. Въз основа на всички наличните данни, обаче, не може да се направи категорично заключение. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради това, кветиапин трябва да се използва по време на бременност само ако ползите оправдават потенциалните рискове.

Трети триместър

Новородените, експонирани на антипсихотици (включително кветиапин) по време на третото тримесечие на бременността, са изложени на риск от нежеланите реакции, включително екстрапирамидни реакции и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и

продължителност след раждането. Има съобщения за ажитация, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушение на храненето. Следователно, новородените трябва да се проследяват внимателно.

Кърмене

Въз основа на много ограничените данни от публикувани съобщения относно екскрецията на кветиапин в кърмата при човека, екскрецията на кветиапин в терапевтични дози изглежда малко вероятна. Поради липса на надеждни данни, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията със Сероквел XR, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ефектите на кветиапин върху фертилитета при човека не са оценявани. Ефекти, свързани с повишени нива на пролактин, са наблюдавани при плъхове, въпреки че те не са директно приложими при хора (вж. точка 5.3 Предклинични данни).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Като се имат предвид първичните му ефекти върху централната нервна система, кветиапин може да повлияе на дейностите, които изискват психическо внимание. Поради това, пациентите трябва да се съветват да не шофират и да не работят с машини, докато не стане известна индивидуалната им чувствителност към лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) с кветиапин ($\geq 10\%$) са сънливост, замаяване, главоболие, сухота в устата, симптоми на отнемане (преустановяване), повишение на серумните нива на триглицеридите, повишение на общия холестерол (предимно LDL холестерола), намаление на HDL холестерола, наддаване на тегло, понижен хемоглобин и екстрапирамидни симптоми.

Честотата на НЛР, свързани с терапията с кветиапин, е дадена в таблицата по-долу (Таблица 1) в съответствие с формата, препоръчан от Съвета на международните организации по медицински науки / Council for International Organizations of Medical Sciences (работна група CIOMS III; 1995).

Таблица 1 НЛР, свързани с терапията с кветиапин

Нежеланите събития са класифицирани по честота както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

СОК	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Намален хемоглобин ²²	Левкопения ^{1, 28} , намален брой неутрофили, повишени еозинофили ²⁷	Тромбоцитопения, анемия, намален брой тромбоцити ¹³	Агранулоцитоз ²⁶		Неутропения ¹

СОК	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на имунната система</i>			Свръхчувствителност (включително алергични кожни реакции)		Анафилактична реакция ⁵	
<i>Нарушения на ендокринната система</i>		Хиперпролактинемия ¹⁵ , намаление на общия Т ₄ ²⁴ , намаление на свободния Т ₄ ²⁴ , намаление на общия Т ₃ ²⁴ , увеличение на TSH ²⁴	Намаление на свободния Т ₃ ²⁴ , хипотиреоидизъм ²¹		Неадекватна секреция на антидиуретичен хормон	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Повишение на серумните нива на триглицеридите ^{10,30} повишение на общия холестерол (предимно LDL холестерол) ^{11,30} намаление на HDL холестерол ^{17,30} , наддаване на тегло ^{8,30}	Повишен апетит, кръвна глюкоза повишена до хипергликемични нива ^{6, 30}	Хипонатриемия ¹⁹ , Захарен диабет ^{1,5}	Метаболитен синдром ²⁹	Екзацербация на съществуващ диабет	
<i>Психични нарушения</i>		Абнормни сънища и кошмари, суицидни идеи и суицидно поведение ²⁰		Сомнамбулизъм и свързани реакции, като напр. ходене на сън и нарушение на храненето, свързани със съня		

СОК	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на нервната система</i>	Замайване ^{4, 16} , сънливост ^{2, 16} , главоболие, екстрапирамидни симптоми ^{1, 21}	Дизартрия	Гърч ¹ , синдром на неспокойните крака, късна дискинезия ^{1, 5} , синкоп ^{4, 16}			
<i>Сърдечни нарушения</i>		Тахикардия ⁴ , сърцебиене ²³	Удължаване на QT ^{1, 12, 18} брадикардия ³²			
<i>Нарушения на очите</i>		Размазано зрение				
<i>Съдови нарушения</i>		Ортостатична хипотония ^{4, 16}		Венозна тромбоемболия ¹		
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>		Диспнея ²³	Ринит			
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Сухота в устата	Запек, диспепсия, повръщане ²⁵	Дисфагия ⁷	Панкреатит ¹ , чревна обструкция/илеус		
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>		Повишение на серумната аланин аминотрансфераза (ALT) ³ , повишение на нивата на гама-GT ³	Повишение на серумната аспартат аминотрансфераза (AST) ³	Жълтеница ⁵ , хепатит		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>					Ангиедем ⁵ , синдром на Stevens-Johnson ⁵	Токсична епидермална некролиза, Erythema Multiforme
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>					Рабдомиолиза	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>			Задръжка на урината			

СОК	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период						Неонатален синдром на отнемане на лекарството ³¹
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Сексуална дисфункция	Приапизъм, галакторея, подуване на гърдите, менструално нарушение		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Симптоми на отнемане (преустановяване) ^{1,9}	Лека астения, периферен оток, раздразнителност, пирексия		Невролептичен малигнен синдром ¹ , хипотермия		
Изследвания				Повишение на кръвната креатин фосфокиназа ¹⁴		

(1) Вж. точка 4.4.

(2) Сънливост може да възникне обикновено през първите две седмици на лечение и по правило отзвучава при продължаване на приложението на кветиапин.

(3) Безсимптомно повишение (промяна от нормата до > 3x ГГН по всяко време) на серумните нива на трансаминазите (ALT, AST) или гама-GT е наблюдавано при някои пациенти, на които е прилаган кветиапин. Тези повишения са обикновено обратими при продължаване на лечението с кветиапин.

(4) Както и при другите антипсихотици, блокиращи алфа1 адренергичната активност, кветиапин може често да индуцира ортостатична хипотония, свързана със замаяване, тахикардия и синкоп при някои пациенти, особено по време на началния период на титриране на дозата. (вж. точка 4.4).

(5) Изчисленията на честотата на тези НЛР се основават само на постмаркетингови данни с лекарствената форма с незабавно освобождаване на кветиапин.

(6) Кръвна глюкоза на гладно ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) или кръвна глюкоза не на гладно ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) при най-малко един случай.

(7) Увеличение на честотата на дисфагия с кветиапин спрямо плацебо е наблюдавано само в клиничните изпитвания при биполарна депресия.

(8) Въз основа на > 7% увеличение на телесното тегло от изходното ниво. Възниква предимно през първите седмици на лечение при възрастни.

(9) Следните симптоми на отнемане са наблюдавани най-често при остри плацебо-контролирани клинични изпитвания с монотерапия, които са оценявали симптомите при преустановяване: безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяване и раздразнителност. Честотата на тези реакции намалява значително 1 седмица след преустановяването.

(10) Триглицериди ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (пациенти ≥ 18 -годишна възраст) или ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (пациенти <18-годишна възраст) при най-малко един случай.

(11) Холестерол ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (пациенти ≥ 18 -годишна възраст) или ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (пациенти < 18-годишна възраст) при най-малко един случай. Увеличение на LDL холестерола от ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) се наблюдава много често. Средната промяна при пациентите, които са получили такова увеличение е 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).

(12) Вж. текста по-долу

(13) Тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/L$ при най-малко един случай

- (14) Въз основа на съобщения за нежелани събития в клиничните изпитвания с увеличение на креатин фосфокиназата в кръвта, което не е свързано с невролептичен малигнен синдром
- (15) Пролактинови нива (пациенти >18-годишна възраст): > 20 µg/L (> 869,56 pmol/L) мъже; > 30 µg/L (> 1304,34 pmol/L) жени по всяко време.
- (16) Може да доведе до падания.
- (17) HDL холестерол: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) мъже; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) жени по всяко време.
- (18) Честота на пациенти, които имат промяна на QTc от < 450 msec до ≥ 450 msec с увеличение от ≥30 msec. В плацебо-контролирани изпитвания с кветиапин средната промяна и честотата на пациенти с промяна до клинично значимониво е подобна между кветиапин и плацебо.
- (19) Промяна от > 132 mmol/L до ≤ 132 mmol/L при най-малко един случай.
- (20) Случаи на суицидни идеи и суицидно поведение се съобщават по време на терапия с кветиапин или рано след преустановяване на лечението (вж. точки 4.4 и 5.1).
- (21) Вж. точка 5.1
- (22) Намален хемоглобин до ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) мъже, ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) жени при най-малко един случай е наблюдаван при 11% от пациентите с кветиапин във всички изпитвания, включително откритите продължения. При тези пациенти средното максимално намаление на хемоглобина по всяко време е -1.50 g/dL.
- (23) Тези съобщения често се появяват в условия на тахикардия, замайване, ортостатична хипотония, и/или съпътстващо сърдечно/респираторно заболяване.
- (24) Въз основа на промените от нормалното изходно ниво до стойност от потенциално клинично значение по всяко време след изходното ниво във всички изпитвания. Промените в общия T₄, свободния T₄, общия T₃ и свободния T₃ се определят като < 0,8 x ДГН (pmol/L), а промяната на TSH е > 5 mIU/L по всяко време.
- (25) Въз основа на повишената честота на повръщане при пациенти в старческа възраст (≥ 65-годишна възраст).
- (26) Въз основа на промяна на неутрофилите от ≥ 1,5 x 10⁹/L на изходно ниво до < 0,5 x 10⁹/L по всяко време на лечението и въз основа на пациенти с тежка неутропения (< 0,5 x 10⁹/L) и инфекция по време на всички клинични изпитвания с кветиапин (вж. точка 4.4).
- (27) Въз основа на промени от нормално изходно ниво до стойност от потенциално клинично значение по всяко време след изходното ниво във всички изпитвания. Промените на еозинофилите са определени като > 1x 10⁹ клетки/L по всяко време.
- (28) Въз основа на промени от нормално изходно ниво до стойност от потенциално клинично значение по всяко време след изходното ниво във всички изпитвания. Промените в WBCs са определени като ≤ 3x10⁹ клетки/L по всяко време.
- (29) Въз основа на съобщения за нежелани събития за метаболитен синдром от всички клинични изпитвания с кветиапин.
- (30) При някои пациенти в клиничните изпитвания е наблюдавано влошаване на повече от един метаболитни фактори на телото, кръвната глюкоза и липидите (вж. точка 4.4).
- (31) Вж. точка 4.6.
- (32) Може да възникне при започване на лечението или малко след това и да бъде свързан с хипотония и/или синкоп. Честота въз основа на съобщения за нежелани събития с брадикардия и свързани събития във всички клинични изпитвания с кветиапин.

При употребата на невролептици се съобщават случаи на удължаване на QT, камерна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и torsades de pointes и те се считат ефекти на класа.

Педиатрична популация

Същите НЛР, описани по-горе при възрастните, трябва да се имат предвид при децата и юношите. Следната таблица обобщава НЛР, които възникват с по-висока честота при болните деца и юноши (на възраст 10-17 години) отколкото във възрастната популация, или НЛР, които не са идентифицирани във възрастната популация.

Таблица 2 НЛР при деца и юноши, свързани с терапия с кветиапин, които възникват с по-висока честота отколкото при възрастните или които не са идентифицирани във възрастната популация

Нежеланите събития са подредени по честотата както следва: много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1 000, <1/100), редки (>1/10 000, <1/ 000) и много редки (<1/10 000).

СОК	Много чести	Чести
Нарушения на ендокринната система	Повишение на пролактин ¹	
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишен апетит	
Нарушения на нервната система	Екстрапирамидни симптоми ^{3, 4}	Синкоп
Съдови нарушения	Повишение на кръвното налягане ²	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Ринит
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Раздразнителност ³

1. Нива на пролактина (пациенти < 18-годишна възраст): >20 ug/L (>869,56 pmol/L) мъже; >26 ug/L (>1130,428 pmol/L) жени по всяко време. Под 1% от пациентите са имали повишение на пролактиновото ниво до >100 ug/L.
2. Въз основа на промени над клинично значимия праг (адаптирано от критериите на National Institutes of Health) или повишение >20 mmHg за систоличното или >10 mmHg за диастоличното артериално налягане по всяко време в две остри (3-6 седмици) плацебо-контролирани изпитвания при деца и юноши.
3. Забележка: Честотата съответства на тази, наблюдавана при възрастните, но може да бъде свързана с различни клинични последици при децата и юношите в сравнение с възрастните.
4. Вж. точка 5.1

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Обикновено, се съобщават признаци и симптоми, които се дължат на прекомерна проява на известните фармакологични ефекти на активното вещество, т.е. сънливост и седация, тахикардия и хипотония.

Предозирането може да доведе до удължаване на QT, гърчове, status epilepticus, рабдомиолиза, респираторна депресия, задръжка на урината, объркване, делир и/или ажитация, кома и смърт. Пациентите с налично тежко сърдечно-съдово заболяване може да бъдат с повишен риск от ефектите на предозиране. (Вж. точка 4.4, Сърдечно-съдови).

Поведение при предозиране

Няма специфичен антидот на кветиапин. В случай на тежки признаци, трябва да се има предвид възможността от участието на множество лекарства, като се препоръчват процедури с интензивни грижи, включително установяване и поддържане на свободни дихателни пътища, осигуряване на достатъчен достъп на кислород и вентилация с проследяване и поддържане на сърдечно-съдовата система.

Въз основа на публикуваната литература, пациентите с делир и агитация и с изразен антихолинергичен синдром може да бъдат лекувани с физостигмин, 1-2 mg (при непрекъснато проследяване на ЕКГ). Това не се препоръчва като стандартно лечение поради потенциално отрицателния ефект на физостигмин върху сърдечната проводимост. Физостигмин може да се използва, ако няма отклонения в ЕКГ. Да не се използва физостигмин в случай на нарушен ритъм, всякаква степен на сърдечен блок или разширение на QRS.

Макар че предотвратяването на абсорбцията при предозиране не е изследвано, при тежки отравяния може да бъде показана стомашна промивка, като по възможност се извърши до един час от поглъщането. Трябва да се има предвид приложението на активиран въглен.

В случай на предозиране на кветиапин рефрактерната хипотония трябва да се лекува с подходящи мерки, като напр. интравенозни течности и/или симпатомиметични средства. Трябва да се избягва приложението на епинефрин и допамин, тъй като бета стимулацията може да влоши хипотонията в условията на алфа блокадата, индуцирана от кветиапин.

Стриктното лекарско наблюдение и проследяване трябва да продължи до възстановяването на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици; Диазепини, оксазепини и тиазепини
АТС код: N05A H04

Механизъм на действие:

Кветиапин е атипично антипсихотично средство. Кветиапин и активният плазмен метаболит при човека, норкветиапин, взаимодействат с широка гама невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и норкветиапин показват афинитет към серотониновите (5HT₂) и допаминовете D₁- и D₂- рецептори в мозъка. Счита се, че именно тази комбинация от рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 5HT₂ в сравнение с D₂- рецепторите допринася за клиничните антипсихотични свойства и ниската склонност към екстрапирамидни нежелани ефекти (ЕПС) на Сероквел в сравнение с типичните антипсихотици. Кветиапин и норкветиапин нямат значителен афинитет към бензодиазепиновите рецептори, но притежават висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните алфа1 рецептори, умерен афинитет към адренергичните алфа2 рецептори и умерен до висок афинитет към няколко мускаринови рецептори. Фактът, че норкветиапин инхибира NET рецептора и има частичното агонистично действие на 5HT_{1A} рецептора местата от норкветиапин може да допринася за терапевтичната ефикасност на Сероквел XR като антидепресант.

Фармакодинамични ефекти:

Кветиапин е активен в тестове за антипсихотична активност, като напр. условно рефлексорно избягване. Той блокира също и действието на допаминовете агонисти, измерено поведенчески или електрофизиологично, и повишава концентрациите на допаминовете метаболити - неврохимичен показател за D₂-рецепторна блокада.

В предклиничните тестове, прогностични за ЕПС, кветиапин се различава от типичните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не предизвиква свръхчувствителност на допаминовите D₂-рецептори след хронично приложение. Кветиапин предизвиква само слаба катаlepsия в дози, ефективно блокиращи допаминовите D₂-рецептори. Кветиапин показва селективност към лимбичната система, като предизвиква блокада на деполяризацията на мезолимбичните, но не и на нигростриалните допамин-съдържащи неврони след хронично приложение. Кветиапин показва минимално дистонично предразположение в халоперидол-сенситизирани или нетретиранни с лекарство маймуни *Cebus* след остро и хронично приложение. (вж. точка 4.8)

Клинична ефикасност:

Шизофрения

Ефикасността на Сероквел XR при лечение на шизофрения е доказана в едно 6-седмично плацебо-контролирано клинично изпитване при пациенти, които отговарят на критериите DSM-IV при шизофрения, и едно клинично изпитване с активна контрола с преминаване от Сероквел с незабавно освобождаване към Сероквел XR при клинично стабилни амбулаторни пациенти с шизофрения.

Първичната променлива за резултат при плацебо-контролираното клинично изпитване е промяна на общия PANSS скор от изходното ниво до крайната оценка. Приложението на Сероквел XR 400 mg/ден, 600 mg/ден и 800 mg/ден е свързано със статистически значимо подобрене на психотичните симптоми в сравнение с плацебо. Ефектът с дозите от 600 mg и 800 mg е по-голям от този с доза от 400 mg.

В 6-седмичното клинично изпитване с активна контрола с преминаване първичната променлива за резултат е процентът пациенти, които показват липса на ефикасност, т.е. които преустановяват лечението в клиничното изпитване поради липса на ефикасност или чийто общ PANSS скор се повишава с 20% или повече от рандомизирането до всяко посещение. При пациенти, стабилизирани при лечение със Сероквел с незабавно освобождаване 400 mg до 800 mg, ефикасността се поддържа, когато пациентите преминават към еквивалентна дневна доза на Сероквел XR, прилагана веднъж дневно.

В едно дългосрочно клинично изпитване при стабилни шизофренни пациенти, които са поддържани със Сероквел XR в продължение на 16 седмици, Сероквел XR е по-ефективен от плацебо за предотвратяване на рецидив. Изчислените рискове от рецидив след лечение от 6 месеца е 14,3% за групата на лечение със Сероквел XR в сравнение с 68,2% за плацебо. Средната доза е 669 mg. Няма допълнителни находки по отношение на безопасността, свързани с лечението със СЕРОКВЕЛ XR в продължение до 9 месеца (медиана от 7 месеца). По-специално, съобщенията за нежелани събития, свързани с ЕПС и наддаване на тегло, не се увеличават при продължително лечение със СЕРОКВЕЛ XR.

Биполарно разстройство

При лечение на умерени до тежки манийни епизоди Сероквел показва по-добра ефикасност в сравнение с плацебо при намаление на манийните симптоми след 3 и 12 седмици, като в две изпитвания е прилаган като монотерапия. Ефикасността на Сероквел XR е доказана със значимост спрямо плацебо в едно допълнително 3-седмично клинично изпитване. Сероквел XR е прилаган в дози в границите от 400 до 800 mg/ден, като средната доза е приблизително 600 mg/ден. Данните за Сероквел в комбинация с дивалпроекс или литий при остри умерени до тежки манийни епизоди след 3 и 6 седмици са ограничени. Комбинираната терапия обаче се понася добре. Данните показват адитивен ефект на седмица 3. Второ изпитване не показва адитивен ефект на седмица 6.

В едно клинично изпитване при пациенти с депресивни епизоди при биполарно I или биполарно II разстройство Сероквел XR 300 mg/ден показва по-добра ефикасност от плацебо за намаление на общия MADRS скор.

В 4 допълнителни клинични изпитвания с кветиапин с продължителност от 8 седмици при пациенти с умерени до тежки депресивни епизоди при биполарно I или биполарно II разстройство Сероквел IR 300 mg и 600 mg е значимо по-добър от плацебо за съответните измервания на резултата: средно подобрене на MADRS, като отговорът е определен като най-малко 50% подобрене в общия MADRS скор от изходно ниво. Няма разлика във величината на ефекта между пациентите, получавали 300 mg Сероквел IR, и тези, получавали доза от 600 mg.

Във фазата на продължение при две от тези клинични изпитвания се доказва, че продължителното лечение на пациентите, които се повлияват от Сероквел IR 300 или 600 mg, е ефикасно в сравнение с лечението с плацебо по отношение на депресивните симптоми, но не и по отношение на манийните симптоми.

В две клинични изпитвания за предотвратяване на рецидив, оценяващи Сероквел в комбинация с лекарства, стабилизиращи настроението, при пациенти с манийни, депресивни епизоди или епизоди със смесено настроение, комбинацията с кветиапин е по-добра от монотерапия с лекарствата, стабилизиращи настроението, за увеличаване на времето до рецидив от всякакво събитие (манийно, смесено или депресивно). Кветиапин е прилаган два пъти дневно с общо 400 mg до 800 mg на ден като комбинирана терапия с литий или валпроат.

В едно 6-седмично рандомизирано клинично изпитване с литий и СЕРОКВЕЛ XR спрямо плацебо и СЕРОКВЕЛ XR при възрастни пациенти с остра мания разликата в средното подобрене на YMRS между групата с добавен литий и групата с добавено плацебо е 2,8 пункта, а разликата в % респонденти (определено като 50% подобрене на YMRS от изходно ниво) е 11% (79% в групата с добавен литий спрямо 68% в групата с добавено плацебо).

В едно продължително изпитване (до 2 години лечение), оценяващо предотвратяването на рецидив при пациенти с манийни, депресивни епизоди или епизоди със смесено настроение кветиапин е по-добър от плацебо за увеличаване на времето до рецидив от всякакво събитие (манийно, смесено или депресивно) при пациенти с биполарно I разстройство. Броят на пациентите със събитие в настроението е 91 (22,5%) в групата с кветиапин, 208 (51,5%) в групата с плацебо и 95 (26,1%) в групите на лечение с литий съответно. При пациентите, повлияващи се от кветиапин, при сравнение на непрекъснато лечение с кветиапин с преминаването към литий резултатите показват, че лечението с преминаване към литий изглежда не е свързано с повишено време до рецидив на събитие в настроението.

Големи депресивни епизоди при MDD

Две краткосрочни (6 седмици) клинични изпитвания включват пациенти, които са се повлияли недостатъчно от лечение с най-малко един антидепресант. Сероквел XR 150 mg и 300 mg/ден, прилаган като добавка към провеждащата се терапия с антидепресант (амитриптилин, бупропион, циталопрам, дулоксетин, есциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин или венлафаксин) показва по-добра ефикасност (superiority) от терапията само с антидепресант за намаляване на депресивните симптоми, измерени чрез подобрене на общия MADRS скор (средна промяна на LS спрямо плацебо от 2-3,3 пункта).

Продължителната ефикасност и безопасност като допълнителна терапия при пациенти с MDD не е оценявана, но те са оценени като монотерапия при възрастни пациенти as (вж. по-долу).

Проведени са следните клинични изпитвания със СЕРОКВЕЛ XR като монотерапия, но Сероквел XR е показан за употреба само като добавка към терапията:

В три от четири краткосрочни (до 8 седмици) клинични изпитвания с монотерапия при пациенти с голямо депресивно разстройство Сероквел XR 50 mg, 150 mg и 300 mg/ден показва

по-добра ефикасност от плацебо за намаляване на депресивните симптоми, измерени чрез подобреното на общия скор по скалата на Montgomery-Åsberg за класифициране на депресия (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) (средна промяна на LS спрямо плацебо от 2-4 пункта).

В едно клинично изпитване с монотерапия за предотвратяване на рецидив пациенти с депресивни епизоди, стабилизирани с открито лечение със Сероквел XR в продължение на най-малко 12 седмици, са рандомизирани за получаване на Сероквел XR веднъж дневно или плацебо до 52 седмици. Средната доза на Сероквел XR по време на фазата на рандомизиране е 177 mg/ден. Честотата на рецидив е 14,2% за пациентите, лекувани със Сероквел XR, и 34,4% за болните, лекувани с плацебо.

В едно краткосрочно (9 седмици) клинично изпитване при пациенти в старческа възраст (на възраст 66 до 89 години) без деменция с голямо депресивно разстройство Сероквел XR в гъвкави дози в границите от 50 mg до 300 mg/ден показва по-добра ефикасност за намаляване на депресивните симптоми, измерени чрез подобреното на общия MADRS скор (средна промяна на LS спрямо плацебо -7,54). В това изпитване пациентите, рандомизирани за Сероквел XR, получават 50 mg/ден на Дни 1-3 с възможност дозата да се увеличи до 100 mg/ден на Ден 4, 150 mg/ден на Ден 8 и до 300 mg/ден в зависимост от клиничния отговор и поносимостта. Средната доза на Сероквел XR е 160 mg/ден. С изключение на честотата на екстрапирамидни симптоми (вж. точка 4.8 и „Клинична Безопасност” по-долу) поносимостта на Сероквел XR веднъж дневно при пациенти в старческа възраст е сравнима с тази, наблюдавана при възрастни (на възраст 18-65 години). Процентът на рандомизирани пациенти над 75-годишна възраст е 19%.

Клинична безопасност

В краткосрочни плацебо-контролирани клинични изпитвания при шизофрения и биполарна мания общата честота на екстрапирамидни симптоми е подобна на плацебо (шизофрения: 7,8% за кветиапин и 8,0% за плацебо; биполарна мания: 11,2% за кветиапин и 11,4% за плацебо). По-висока честота на екстрапирамидни симптоми е наблюдавана при пациентите, лекувани с кветиапин, в сравнение с тези, лекувани с плацебо, в краткосрочни плацебо-контролирани клинични изпитвания при голямо депресивно разстройство (MDD) и биполарна депресия. В краткосрочни плацебо-контролирани изпитвания при биполарна депресия общата честота на екстрапирамидни симптоми е 8,9% за кветиапин в сравнение с 3,8% за плацебо. В краткосрочни плацебо-контролирани клинични изпитвания с монотерапия при голямо депресивно разстройство общата честота на екстрапирамидни симптоми е 5,4% за Сероквел XR и 3,2% за плацебо. В едно краткосрочно плацебо-контролирано клинично изпитване с монотерапия при пациенти в старческа възраст с голямо депресивно разстройство, общата честота на екстрапирамидни симптоми е 9,0% за Сероквел XR и 2,3% за плацебо. И при биполарна депресия, и при MDD честотата на отделните нежелани събития (напр., акатизия, екстрапирамидно нарушение, тремор, дискинезия, дистония, безпокойство, неволеви мускулни контракции, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) не надхвърля 4% във всяка група на лечение.

В краткосрочни (вариращи от 3 до 8 седмици) плацебо-контролирани клинични изпитвания с фиксирана доза (50 mg/ден до 800 mg/ден) средното наддаване на тегло при пациентите, лекувани с кветиапин, варира от 0,8 kg за дневната доза от 50 mg до 1,4 kg за дневната доза от 600 mg (с по-ниско наддаване при дневната доза от 800 mg) в сравнение с 0,2 kg при пациентите, лекувани с плацебо. Процентът на пациентите, лекувани с кветиапин, които наддават $\geq 7\%$ от телесното тегло варира от 5,3% за дневната доза от 50 mg до 15,5% за дневната доза от 400 mg (с по-ниско наддаване при дневните дози от 600 и 800 mg) в сравнение с 3,7% при пациентите, лекувани с плацебо.

Едно 6-седмично рандомизирано клинично изпитване с литий и СЕРОКВЕЛ XR спрямо плацебо и СЕРОКВЕЛ XR при възрастни пациенти с остра мания показва, че комбинацията на СЕРОКВЕЛ XR с литий води до повече нежелани събития (63% спрямо 48% при СЕРОКВЕЛ XR в комбинация с плацебо). Резултатите от безопасността показват по-висока честота на екстрапирамидни симптоми, съобщавани при 16,8% от пациентите в групата с добавяне на литий и 6,6% в групата с добавяне на плацебо, повечето от които се състоят от тремор, съобщаван при 15,6% от пациентите в групата с добавяне на литий и 4,9% в групата с добавяне на плацебо. Честотата на сънливост е по-висока в групата със СЕРОКВЕЛ XR с добавяне на литий (12,7%) в сравнение с групата със СЕРОКВЕЛ XR с добавяне на плацебо (5,5%). Освен това, по-висок процент пациенти, лекувани в групата с добавяне на литий (8,0%), са наддали на тегло ($\geq 7\%$) в края на лечението в сравнение с пациентите в групата с добавяне на плацебо (4,7%).

По-продължителните клинични изпитвания за предотвратяване на рецидив имат открит период (вариращ от 4 до 36 седмици), по време на който пациентите са лекувани с кветиапин, последвано от рандомизиран период на отнемане, в който пациентите са рандомизирани за кветиапин или плацебо. При пациентите, които са рандомизирани за лечение с кветиапин, средното наддаване на тегло по време на открития период е 2,56 kg, а към седмица 48 от рандомизирания период средното наддаване на тегло е 3,22 kg в сравнение с откритото изходно ниво. При пациентите, рандомизирани за получаване на плацебо, средното наддаване на тегло по време на открития период е 2,39 kg, а към седмица 48 от рандомизирания период средното наддаване на тегло е 0,89 kg в сравнение с откритото изходно ниво.

В плацебо-контролираните клинични изпитвания при пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, честотата на мозъчно-съдови нежелани събития на 100 пациенто-години не е по-висока при пациентите, лекувани с кветиапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо.

Във всички краткосрочни плацебо-контролирани изпитвания с монотерапия при пациенти с изходен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/L$ честотата на най-малко един случай на промяна към брой неутрофили $< 1,5 \times 10^9/L$ е 1,9% при пациентите, лекувани с кветиапин, в сравнение с 1,5% при пациентите, лекувани с плацебо. Честотата на промени към $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ е същата (0,2%) при пациентите, лекувани с кветиапин, както при пациентите, лекувани с плацебо. Във всички клинични изпитвания (плацебо-контролирани, открити, с активно лекарство за сравнение) при пациентите с изходен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/L$ честотата на най-малко един случай на промяна към брой неутрофили $< 1,5 \times 10^9/L$ е 2,9%, а към $< 0,5 \times 10^9/L$ – 0,21% при пациентите, лекувани с кветиапин.

Лечението с кветиапин е свързано с дозо-зависимо намаление на нивата на тироидните хормони. Честотата на промени на TSH е 3,2 % за кветиапин спрямо 2,7 % за плацебо. Реципрочните, потенциално клинично значими промени на T3 или T4 и TSH в тези изпитвания са редки и наблюдаваните промени в нивата на тироидните хормони не са свързани с клинични симптоми на хипотиреозидизъм. Намалението на общия и свободния T₄ е максимално през първите шест седмици на лечение с кветиапин, без по-нататъшно намаление по време на продължително лечение. В около 2/3 от всички случаи, прекъсването на лечението с кветиапин е свързано с обръщане на ефектите върху общия и свободния T₄, независимо от продължителността на лечението.

Катаракти/помътняване на лещата

В едно клинично изпитване за оценка на катарактогенния потенциал на Сероквел (200-800 mg/ден) спрямо рисперидон (2-8 mg) при пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство процентът на пациентите с повишена степен на помътняване на лещата не е по-висок при Сероквел (4%) в сравнение с рисперидон (10%) при пациенти с най-малко 21 месеца експозиция.

Педиатрична популация

Клинична ефикасност

Ефикасността и безопасността на Сероквел са проучвани в едно 3-седмично плацебо-контролирано клинично изпитване за лечение на мания (n= 284 пациенти от САЩ на възраст 10-17). Около 45% от популацията пациенти са имали допълнителна диагноза хиперкинетично разстройство с нарушение на вниманието (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD). Освен това, е проведено едно 6-седмично плацебо-контролирано клинично изпитване за лечение на шизофрения (n=222 пациенти на възраст 13-17). В двете клинични изпитвания пациентите с известна липса на отговор към Сероквел са изключвани. Лечението със СЕРОКВЕЛ е започнало с 50 mg/ден, като на ден 2 дозата е повишена до 100 mg/ден. След това дозата е титрирана до таргетната доза (мания 400-600 mg/ден; шизофрения 400-800 mg/ден) с повишения от 100 mg/ден, прилагана два или три пъти дневно.

В клиничното изпитване с мания разликата в средната промяна на LS от изходното ниво в общия YMRS скор (активно минус плацебо) е -5,21 за Сероквел 400 mg/ден и -6,56 за Сероквел 600 mg/ден. Честотата на респонденти (подобрене на YMRS $\geq$ 50%) е 64% за Сероквел 400 mg/ден, 58% за 600 mg/ден и 37% в рамото с плацебо.

В клиничното изпитване с шизофрения разликата в средната промяна на LS от изходно ниво в общия PANSS скор (активно минус плацебо) е -8,16 за Сероквел 400 mg/ден и -9,29 за Сероквел 800 mg/ден. Схемата на лечение и с ниската доза (400 mg/ден), и с високата доза (800 mg/ден) кветиапин не е по-добра от плацебо по отношение на процента на пациентите, достигнали отговор, определен като $\geq$ 30% намаление от изходното ниво на общия PANSS скор. И при манията, и при шизофренията по-високите дози водят до бройно по-ниска честота на отговор.

В едно трето краткосрочно плацебо-контролирано клинично изпитване с монотерапия със СЕРОКВЕЛ XR при болни деца и юноши (на възраст 10-17 години) с биполарна депресия ефикасност не е доказана.

Няма налични данни за поддържане на ефекта или предотвратяване на рецидив в тази възрастова група.

Клинична безопасност

В краткосрочните педиатрични изпитвания с кветиапин, описани по-горе, честотата на ЕПС в активното рамо спрямо плацебо е 12,9% срещу 5,3% в клиничното изпитване с шизофрения, 3,6% спрямо 1,1% в клиничното изпитване с биполарна мания и 1,1% спрямо 0% в клиничното изпитване с биполарна депресия. Честотата на наддаване на тегло $\geq$ 7% от изходното телесно тегло в активното рамо спрямо плацебо е 17% спрямо 2,5% в клиничните изпитвания с шизофрения и биполарна мания и 12,5% спрямо 6% в клиничното изпитване с биполарна депресия. Честотата на събития, свързани със самоубийство, в активното рамо спрямо плацебо е 1,4% срещу 1,3% в клиничното изпитване с шизофрения, 1,0% спрямо 0% в клиничното изпитване с биполарна мания и 1,1% спрямо 0% в клиничното изпитване с биполарна депресия. По време на удължена фаза на проследяване след лечението в клиничното изпитване с биполарна депресия е имало две допълнителни събития, свързани със самоубийство, при двама пациенти. Един от тези пациенти е лекуван с кветиапин по време на събитието.

Дългосрочна безопасност

Едно 26-седмично открито продължение на острите клинични изпитвания (n=380 пациенти) с гъвкаво дозиране на СЕРОКВЕЛ в дози 400-800 mg/ден предоставя допълнителни данни за безопасност. При децата и юношите се съобщава за повишение на кръвното налягане, а повишен апетит, екстрапирамидни симптоми и повишение на серумния пролактин се

съобщават с по-висока честота при децата и юношите отколкото при възрастните пациенти (вж. точки 4.4 и 4.8). По отношение на наддаването на тегло след коригиране за нормалния растеж при по-голяма продължителност, увеличението на Индекса на телесната маса (ИТМ) от най-малко 0,5 стандартно отклонение от изходното ниво е използвано като мярка за клинично значима промяна; 18.3% от пациентите, които са лекувани с кветиапин в продължение на най-малко 26 седмици, отговарят на този критерий.

5.1 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Кветиапин се абсорбира добре след перорално приложение. Сероквел XR достига максимални плазмени концентрации на кветиапин и норкветиапин приблизително 6 часа след приложение (T_{max}). Равновесните максимални моларни концентрации на активния метаболит норкветиапин са 35% от тези, наблюдавани при кветиапин.

Фармакокинетиката на кветиапин и норкветиапин е линейна и дозо-пропорционална за дози до 800 mg, прилагани веднъж дневно. Когато Сероквел XR е прилаган веднъж дневно в сравнение със същата обща дневна доза на кветиапин фумарат с незабавно освобождаване (Сероквел с незабавно освобождаване), прилагана два пъти дневно, площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) е еквивалентна, но максималната плазмена концентрация (C_{max}) е с 13% по-ниска в равновесно състояние. Когато Сероквел XR се сравнява със Сероквел с незабавно освобождаване, AUC на метаболита норкветиапин е с 18% по-малка.

В едно проучване на ефектите на храната върху бионаличността на кветиапин се установява, че храна с високо съдържание на мазнини предизвиква статистически значимо увеличение на C_{max} и AUC на Сероквел XR с приблизително 50% и 20% съответно. Не може да се изключи по-голям ефект на храната с високо съдържание на мазнини върху тази лекарствена форма. В сравнение с това, леката храна не оказва значим ефект върху C_{max} или AUC на кветиапин. Препоръчва се Сероквел XR да се приема веднъж дневно без храна.

Разпределение:

Кветиапин се свързва с плазмените протеини в приблизително 83%.

Биотрансформация:

Кветиапин се метаболизира в голяма степен в черния дроб, като изходното съединение представлява под 5% от непроменения материал, свързан с лекарството, в урината или фекалиите след приложение на белязан кветиапин.

Изследвания *in vitro* установяват, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин. Норкветиапин се образува и елиминира предимно чрез CYP3A4.

Установено е, че кветиапин и няколко от неговите метаболити (включително норкветиапин) са слаби инхибитори на активността на човешкия цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 *in vitro*. CYP инхибиране е наблюдавано *in vitro* само при концентрации приблизително 5 до 50 пъти по-високи от тези, наблюдавани в дозовите граници от 300 до 800 mg/ден при хора. Въз основа на тези резултати *in vitro*, малко е вероятно едновременното приложение на кветиапин с други лекарства да доведе до клинично значимо инхибиране на цитохром P450 медирания метаболизъм на другото лекарство. От проучванията при животни изглежда, че кветиапин може да индуцира ензими на цитохром P450. В едно специфично проучване на взаимодействията при психотични пациенти обаче не е установено увеличение на активността на цитохром P450 след приложение на кветиапин.

Елиминиране:

Елиминационният полуживот на кветиапин и норкветиапин е приблизително 7 и 12 часа съответно. Приблизително 73% от белязаното лекарство се екскретира в урината и 21% във

фекалиите, като под 5% от общата радиоактивност представлява непроменен материал, свързан с лекарството. Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активния плазмен метаболит норкветиапин при човека се екскретира <5% в урината.

Специални популации

Пол:

Фармакокинетиката на кветиапин при мъжете и жените не се различава.

Пациенти в старческа възраст:

Средният клирънс на кветиапин при пациентите в старческа възраст е приблизително 30 до 50% по-нисък от този, наблюдаван при възрастни на възраст 18 до 65 години.

Бъбречно увреждане:

Средният плазмен клирънс на кветиапин е намален с приблизително 25% при лица с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min/1,73m²), но индивидуалните стойности на клирънса са в границите на нормата.

Чернодробно увреждане:

Средният плазмен клирънс на кветиапин намалява с прикл. 25% при хора с известно чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин се метаболизира в голяма степен в черния дроб, в популацията с чернодробно увреждане се очакват повишени плазмени нива. Може да е необходимо коригиране на дозата при тези пациенти (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетични данни в равновесно състояние са изследвани при 9 деца на възраст 10-12 години и 12 юноши на лечение с 400 mg кветиапин (Сероквел) два пъти дневно. В равновесно състояние плазмените нива на изходното съединение кветиапин при деца и юноши (на възраст 10-17 години), нормализирани според дозата, са обикновено подобни на тези при възрастните, въпреки че C_{max} при децата е в по-високия край на границите, наблюдавани при възрастни. AUC и C_{max} на активния метаболит норкветиапин са по-високи, приблизително 62% и 49% при децата (10-12 години) съответно и 28% и 14% при юношите (13-17 години) съответно в сравнение с възрастните.

Няма налична информация за Сероквел XR при деца и юноши.

5.2 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за генотоксичност в серия от изследвания за генотоксичност *in vitro* и *in vivo*. При лабораторни животни при клинично значимо ниво на експозиция са наблюдавани следните отклонения, които досега не са потвърдени при продължителни клинични изследвания:

При плъхове е наблюдавано отлагане на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни *syngnathus* е наблюдавана хипертрофия на тироидните фоликулни клетки, понижаване на плазмените нива на T₃, намалена концентрация на хемоглобина и намаление на броя на червените и белите кръвни клетки; при кучета е наблюдавано помътняване на лещата и катаракти. (за катаракти/ помътняване на лещата вж. точка 5.1).

В едно проучване на ембрио-феталната токсичност при зайци феталната честота на карпална/тарзална извивка е повишена. Този ефект възниква при наличие на явни ефекти при майките, като напр. намалено наддаване на телесно тегло. Тези ефекти са видими при нива на експозиция на майките, подобни или малко по-високи от тези при хора при максималната терапевтична доза. Значението на тази находка за хората е неизвестно.

В едно проучване на фертилитета при плъхове е наблюдавано гранично намаление на мъжкия фертилитет и псевдо бременност, протрахиран период на диеструс, повишен предкоитусен интервал и намалена честота на забременяване. Тези ефекти са свързани с повишени нива на

пролактина и нямат директно значение за хората поради видови разлики в хормоналния контрол на репродукцията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Микрокристална целулоза
Натриев цитрат
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Хипромелоза 2208

Обвивка

Хипромелоза 2910
Макрогол 400
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172) (50, 200 и 300 mg таблетки)
Железен оксид, червен (E172) (50 mg таблетки)

6.1 Несъвместимости

Неприложимо.

6.2 Срок на годност

3 години

6.3 Специални условия на съхранение

Този лекарствени продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от полихлоротрифлуороетилен и поливинилхлорид с алуминий

Количество на активното вещество в таблетката	Съдържание на картонената кутия (опаковка)	Блистери
50 mg, 150 mg 200 mg, 300 mg и 400 mg таблетки	10 таблетки	1 блистер от 10 таблетки
	30 таблетки	3 блистера от 10 таблетки
	50 таблетки	10 блистера от 5 таблетки
	50 таблетки	5 блистера от 10 таблетки
	60 таблетки	6 блистера от 10 таблетки
	100 таблетки	10 блистера от 10 таблетки
	100 таблетки	100 блистера от 1 таблетка

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел XR 50 mg таблетки с удължено освобождаване
кветиапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg кветиапин (като фумарат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
50 таблетки с удължено освобождаване
60 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не делете, не дъвчете и не смачквайте таблетките.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{имейл.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

сероквел XR 50 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел XR 50 mg таблетки с удължено освобождаване
кветиапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И
ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел XR 150 mg таблетки с удължено освобождаване
кветиапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 150 mg кветиапин (като фумарат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
50 таблетки с удължено освобождаване
60 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не делете, не дъвчете и не смачквайте таблетките.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}
<{тел.:}>
<{факс.:}>
<{имейл.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

сероквел XR 150 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел XR 150 mg таблетки с удължено освобождаване
кветиапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел XR 200 mg таблетки с удължено освобождаване
кветиапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg кветиапин (като фумарат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
50 таблетки с удължено освобождаване
60 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не делете, не дъвчете и не смачквайте таблетките.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{имейл.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

сероквел XR 200 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел XR 200 mg таблетки с удължено освобождаване
кветиапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел XR 300 mg таблетки с удължено освобождаване
кветиапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 300 mg кветиапин (като фумарат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
50 таблетки с удължено освобождаване
60 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не делете, не дъвчете и не смачквайте таблетките.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{имейл.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

сероквел XR 300 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел XR 300 mg таблетки с удължено освобождаване
кветиапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел XR 400 mg таблетки с удължено освобождаване
кветиапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 400 mg кветиапин (като фумарат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
50 таблетки с удължено освобождаване
60 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не делете, не дъвчете и не смачквайте таблетките.
Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{имейл.:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

сероквел XR 400 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРНО ФОЛИО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сероквел XR 400 mg таблетки с удължено освобождаване
кветиапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

AstraZeneca

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Сероквел XR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg таблетки с удължено освобождаване

Сероквел XR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg prolonged-release tablets

кветиапин / quetiapine

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вж. точка 4.

В тази листовка:

1. Какво представлява Сероквел XR и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Сероквел XR
3. Как да приемате Сероквел XR
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Сероквел XR
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Сероквел XR и за какво се използва

Сероквел XR съдържа вещество, наречено кветиапин. Той принадлежи към група лекарства, наречени антипсихотици. Сероквел XR може да се използва за лечение на няколко болести, като напр.:

- Биполарна депресия и големи депресивни епизоди при голямо депресивно разстройство: при които се чувствате тъжни. Може да установите, че се чувствате депресирани, виновни, че чувствате липса на енергия, губите апетит или не можете да спите.
- Мания: при която може да се чувствате много възбудени, въодушевени, развълнувани, ентузиазирани или хиперактивни или да имате лоша преценка, включително да бъдете агресивни или разрушителни.
- Шизофрения: при която може да чувате или чувствате неща, които ги няма, да вярвате в неща, които не са верни, или да се чувствате необичайно подозрителни, тревожни, объркани, виновни, напрегнати или депресирани.

Когато Сероквел XR се приема за лечение на големи депресивни епизоди при голямо депресивно разстройство, той ще се приема допълнително към друго лекарство, прилагано за лечение на тази болест.

Вашият лекар може да продължи да предписва Сероквел XR, дори когато се чувствате по-добре.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Сероквел XR

Не приемайте Сероквел XR:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към кветиапин или към някоя от останалите съставки на Сероквел XR (вж. точка 6: Допълнителна информация)

- ако приемате някое от следните лекарства:
 - някои лекарства за HIV
 - азолови лекарства (за гъбични инфекции)
 - еритромицин или кларитромицин (за инфекции)
 - нефазодон (за депресия)

Не приемайте Сероквел XR, ако нещо от горните се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Сероквел XR.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Сероквел XR, ако:

- Вие или някой във Вашето семейство имате или сте имали проблеми със сърцето, например проблеми със съдечния ритъм, отслабване на сърдечния мускул или възпаление на сърцето или ако приемате лекарства, които могат да повлияят на работата на сърцето Ви.
- имате ниско кръвно налягане.
- сте имали инсулт, особено ако сте в старческа възраст.
- имате проблеми с черния дроб.
- някога сте имали припадък (гърч).
- имате диабет или имате риск от получаване на диабет. Ако това е така, Вашият лекар може да проверява нивата на кръвна захар, докато приемате Сероквел XR.
- Вие знаете, че сте имали ниски нива на бели кръвни клетки в миналото (които може да са предизвикани или не от други лекарства).
- сте човек в старческа възраст с деменция (загуба на мозъчна функция). Ако това е така, Сероквел XR не трябва да се приема, защото групата лекарства, към които Сероквел XR принадлежи, може да повишават риска от инсулт или в някои случаи риска от смърт при хора в старческа възраст с деменция.
- Вие или някой друг в семейство Ви има анамнеза за кръвни съсиреци, тъй като лекарства като тези са свързани с образуване на кръвни съсиреци.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите нещо от следните след прием на Сероквел XR:

- Комбинация от повишена температура, силно схващане на мускулите, изпотяване или а понижено ниво на съзнание (нарушение, наречено “невролептичен малигнен синдром).” Може да се нуждаете от незабавно лечение.
- Неконтролируеми движения, главно на лицето или езика.
- Замайване или силна сънливост. Това би могло да увеличи риска от случайно нараняване (падане) при пациенти в старческа възраст.
- Припадъци (гърчове).
- Продължителна и болезнена ерекция (Приапизъм).

Тези състояния може да се предизвикат от този вид лекарство.

Кажете на Вашия лекар възможно най-скоро, ако имате:

- повишена температура, грипозни симптоми, болки в гърлото или някаква друга инфекция, тъй като това би могло да се дължи на много нисък брой бели кръвни клетки, което може да наложи спиране на Сероквел XR и/или прилагане на лечение.
- запек заедно с продължителна коремна болка или запек, който не се повлиява от лечение, тъй като това може да доведе до по-сериозно запушване на червата.

Мисли за самоубийство и влошаване на депресията Ви

Ако сте депресирани, може понякога да си мислите да се нараните или да се самоубиете. Това може да се засили, когато започвате лечение за първи път, тъй като на всички тези лекарства трябва време, за да започнат да действат, обикновено около две седмици, но понякога по-

продължително. Тези мисли може да се засилят също и ако Вие рязко спрете приема на лекарството си. Вероятността да мислите по този начин е по-голяма, ако сте млад възрастен. Информацията от клиничните изпитвания показва повишен риск от суицидни мисли и/или суицидно поведение при млади възрастни на възраст под 25 години с депресия.

Ако имате мисли за нараняване или самоубийство по което и да е време, свържете се с Вашия лекар или веднага отидете в болница. Може да бъде от полза, ако кажете на роднина или близък приятел, че сте депресирани, и да ги помолите да прочетат тази листовка. Вие може да ги помолите да Ви кажат, ако мислят, че депресията Ви се влошава или ако са разтревожени от промените във Вашето поведение.

Надаване на тегло

При пациенти, приемащи Сероквел XR, е наблюдавано наддаване на тегло. Вие и Вашият лекар трябва редовно да проверявате Вашето тегло.

Деца и юноши

Сероквел XR не е предназначен за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Сероквел XR

Информирайте Вашия лекар, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства .

Не приемайте Сероквел XR, ако приемате някои от следните лекарства:

- Някои лекарства за HIV.
- Азолови лекарства (за гъбични инфекции).
- Еритромицин или кларитромицин (за инфекции).
- Нефазодон (за депресия).

Кажете на Вашия лекар, ако приемате някои от следните лекарства:

- Лекарства за епилепсия (като фенитоин или карбамазепин).
- Лекарства за високо кръвно налягане.
- Барбитурати (за затруднение при заспиване).
- Тиоридазин или литий (други антипсихотични лекарства).
- Лекарства, които повлияват дейността на сърцето, например лекарства, които могат да предизвикат дисбаланс на електролитите (ниски нива на калий или магнезий), като напр. диуретици (хапчета за отводняване) или някои антибиотици (лекарства за лечение на инфекции).
- Лекарства, които могат да причинят запек

Преди да спрете приема на всички лекарства, моля първо говорете с Вашия лекар.

Сероквел XR с храна, напитки и алкохол

- Сероквел XR може да се повлияе от храната и поради това Вие трябва да вземате таблетките си най-малко един час преди хранене или преди лягане.
- Внимавайте колко алкохол пиете. Това се налага, защото комбинираният ефект на Сероквел XR и алкохол може да Ви направи сънливи.
- Не пийте сок от грейпфрут, докато приемате Сероквел XR. Той може да повлияе действието на лекарството.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемете Сероквел XR. Вие не трябва да приемате

Сероквел XR по време на бременност, освен ако не сте обсъдили това с Вашия лекар. Сероквел XR не трябва да се приема, ако кърмите.

Следните симптоми, които може да бъдат симптоми на отнемане, могат да възникнат при бебета, родени от майки, приемали Сероквел през последното тримесечие (последните три месеца на бременността): треперене, мускулна скованост и/или слабост, сънливост, безпокойство, проблеми с дишането и затруднение в храненето. Ако Вашето бебе развие някои от тези симптоми, може да се наложи да се свържете с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Вашите таблетки могат да Ви накарат да се чувствате сънливи. Не шофирайте и не работете с инструменти или машини, докато не разберете как Ви действат таблетките.

Сероквел XR съдържа лактоза

Сероквел XR съдържа лактоза, която е вид захар. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

Ефект върху скриниране за лекарства в урината

Ако ще правите скриниране на урината за лекарства, приемът на Сероквел може да предизвика положителни резултати за метадон или някои лекарства за депресия, наречени трициклични антидепресанти (ТЦА), когато се прилагат някои тест методи, въпреки че Вие може да не вземате метадон или ТЦА. Ако това се случи, може да се извърши по-специфичен тест.

3. Как да приемате Сероквел XR

Винаги приемайте Сероквел XR точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар ще определи началната доза. Поддържащата доза (дневната доза) ще зависи от болестта и нуждите Ви, но обикновено ще бъде между 150 mg и 800 mg.

- Вие ще вземате таблетките си веднъж на ден.
- Не делете, не дъвчете и не смачквайте таблетките.
- Гълтайте таблетките цели с вода.
- Вземайте таблетките си без храна (най-малко един час преди хранене или преди лягане), Вашият лекар ще Ви каже кога.
- Не пийте сок от грейпфрут, докато приемате Сероквел XR. Той може да повлияе действието на лекарството.
- Не спирайте приема на таблетките, дори ако се чувствате по-добре, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Чернодробни проблеми

Ако имате чернодробни проблеми, Вашият лекар може да промени дозата Ви.

Хора в старческа възраст

Ако сте в старческа възраст, Вашият лекар може да промени дозата Ви.

Употреба при деца и юноши

Сероквел XR не трябва да се използва от деца и юноши на възраст под 18 години.

Ако сте приели повече от необходимата доза Сероквел XR

Ако вземете повече Сероквел XR отколкото Вашият лекар Ви е предписал, може да се почувствате сънливи, замаяни и да получите нарушения в работата на сърцето. Свържете се веднага с Вашия лекар или с най-близката болница. Вземете таблетките Сероквел XR с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете Сероквел XR

Ако забравите да вземете доза, вземете я веднага щом се сетите. Ако е почти време за следващата доза, изчакайте дотогава. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Сероквел XR

Ако спрете рязко приема на Сероквел XR, може да не можете да спите (безсъние), да чувствате позиви за повръщане (гадене) или да получите главоболие, диария, повръщане, замайване или раздразнителност. Вашият лекар може да Ви предложи да намалите дозата постепенно, преди да спрете лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Сероквел XR може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Замайване (може да доведе до падане), главоболие, сухота в устата.
- Чувство на сънливост (то може да отмине с времето, като продължите приема на Сероквел) (може да доведе до падане).
- Симптомите на отнемане (симптоми, които възникват, когато спрете приема на Сероквел) включват невъзможност за сън (безсъние), позиви за повръщане (гадене), главоболие, диария, повръщане, замайване и раздразнителност. Препоръчва се постепенно преустановяване за период от най-малко 1 до 2 седмици.
- Наддаване на тегло.
- Абнормни мускулни движения. Те включват затруднение при започване на мускулното движения, треперене, чувство на безпокойство или мускулна скованост без болка.
- Промени в количеството на някои масти (триглицериди и общ холестерол)

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Бърза сърдечна дейност.
- Чувство като че ли сърцето Ви се блъска, тупти силно или пропуска удари.
- Запек, стомашно разстройство (нарушено храносмилане).
- Чувство на слабост.
- Подуване на ръцете или краката.
- Ниско кръвно налягане при изправяне. Това може да Ви накара да се чувствате замаяни или да припаднете (може да доведе до падане).
- Повишени нива на захар в кръвта.
- Размазано зрение.
- Абнормни сънища и кошмари
- Чувство на по-силен глад
- Чувство на раздразнение
- Нарушение на говора и езика.
- Мисли за самоубийство и влошаване на депресията.
- Недостиг на въздух.
- Повръщане (главно при пациенти в старческа възраст).
- Повишена температура
- Промени в количеството на тироидните хормони в кръвта
- Намаление на броя на някои видове кръвни клетки

- Увеличение на количеството на чернодробните ензими, измерени в кръвта
- Увеличение на количеството на хормона пролактин в кръвта. Увеличението на хормона пролактин би могло в редки случаи да доведе до следното:
- Подуване на гърдите и неочаквано отделяне на кърма при мъжете и жените.
- Жените може да нямат менструация или да имат нередовна менструация.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Припадъци или гърчове
- Алергични реакции, които може да включват изпъкнал обрив (резки), подуване на кожата и подуване около устата.
- Неприятно усещане в краката (наречено също „синдром на неспокойните крака“).
- Затруднение при преглъщане.
- Неконтролируеми движения, главно на лицето или езика.
- Сексуална дисфункция.
- Диабет
- Промяна в електрическата активност на сърцето, наблюдавана на ЕКГ (удължаване на QT)
- Сърдечна дейност по-бавна от нормалното, която може да възникне в началото на лечението и може да бъде свързана с ниско кръвно налягане и припадане.
- Затруднение при уриниране.
- Припадане (може да доведе до падане)
- Запушен нос
- Намаление на количеството на червените кръвни клетки
- Намаление на количеството на натрий в кръвта

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1000 души):

- Комбинация от повишена температура (треска), изпотяване, сковани мускули, чувство за силна сънливост или припадане (нарушение, наречено “невролептичен малигнен синдром”).
- Пожълтяване на кожата и очите (жълтеница).
- Възпаление на черния дроб (хепатит).
- Продължителна и болезнена ерекция (приапизъм).
- Подуване на гърдите и неочаквано отделяне на кърма (галакторея).
- Менструално нарушение.
- Кръвни съсиреци във вените, особено на краката (симптомите включват подуване, болка и зачервяване на крака), които могат да се придвижат през кръвоносните съдове до белите дробове и да предизвикат болка в гърдите и затруднение в дишането. Ако забележите някои от тези симптоми, потърсете незабавно лекарска помощ.
- Ходене, говорене, хранене или други действия по време на сън.
- Понижена телесна температура (хипотермия).
- Възпаление на панкреаса
- Състояние (наречено “метаболически синдром”), при което Вие може да имате комбинация от 3 или повече от следните: увеличение на мазнината около корема Ви, намаление на “добрия холестерол” (HDL-C), увеличение на един вид масти в кръвта, наречени триглицериди, високо кръвно налягане и увеличение на кръвната захар.
- Комбинация от повишена температура, грипоподобни симптоми, болки в гърлото или някаква друга инфекция с много нисък брой бели кръвни клетки, състояние, наречено агранулоцитоза.
- Запушване на червата.
- Повишена креатин фосфокиназа в кръвта (ензим в мускулите)

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- Тежък обрив, мехури или червени петна по кожата.
- Тежка алергична реакция (наречена анафилаксия), която може да предизвика затруднение в дишането или шок.
- Бързо подуване на кожата, обикновено около очите, устните и гърлото (ангиоедем).
- Сериозно състояние с образуване на мехури по кожата, устата, очите и гениталиите (синдром на Stevens-Johnson)
- Неадекватна секреция на хормон, който контролира обема на урината.
- Разграждане на мускулни влакна и болка в мускулите (рабдомиолиза).
- Влошаване на съществуващ диабет.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Кожен обрив с неправилни червени петна (еритема мултиформе).
- Сериозна, внезапна алергична реакция със симптоми като напр. повишена температура и мехури по кожата и обелване на кожата (токсична епидермална некролиза).
- Симптоми на отнемане може да възникнат при бебета, родени от майки, които са приемали Сероквел XR по време на бременността си.

Класът лекарства, към който Сероквел XR принадлежи, може да причини проблеми със сърдечния ритъм, които могат да бъдат сериозни и в тежки случаи може да бъдат фатални.

Някои нежелани ефекти се наблюдават само когато се вземе кръв за изследване. Те включват промени в количеството на някои масти (триглицериди и общ холестерол) или на захарта в кръвта, промени в количеството на тироидните хормони в кръвта, повишение на чернодробните ензими, намаление на броя на някои видове кръвни клетки, намаление на количеството на червените кръвни клетки, повишение на креатин фосфокиназата в кръвта (вещество в мускулите), намаление на количеството на натрий в кръвта и увеличение на количеството на хормона пролактин в кръвта.

Увеличението на хормона пролактин би могло в редки случаи да доведе до следното:

- Подуване на гърдите и неочаквано отделяне на кърма при мъжете и жените.
- Жените може да нямат менструация или да имат нередовна менструация.

Вашият лекар може да поиска да правите изследвания на кръвта от време на време.

Нежелани ефекти при деца и юноши

Същите нежелани ефекти, които може да възникнат при възрастните, могат да се появят също и при децата и юношите.

Следните нежелани ефекти са наблюдавани по-често при децата и юношите или не са наблюдавани при възрастните:

Много чести нежелани ефекти (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Увеличение на количеството на хормон, наречен пролактин, в кръвта. Увеличението на хормона пролактин би могло в редки случаи да доведе до следното:
 - Подуване на гърдите и неочаквано отделяне на кърма при момчетата и момичетата
 - Момичетата може да нямат менструация или да имат нередовна менструация
- Повишен апетит
- Повръщане
- Абнормни мускулни движения. Те включват затруднение при започване на мускулни движения, треперене, чувство на безпокойство или мускулна скованост без болка.
- Повишение на кръвното налягане

Чести нежелани ефекти (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Чувство на слабост, припадане (може да доведе до падане).
- Запушен нос.
- Чувство на раздразнителност.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **национална система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Сероквел XR

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте Сероквел XR след срока на годност, отбелязан върху опаковката след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Сероквел XR не изисква специални условия на съхранение.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**Какво съдържа Сероквел XR**

- Активното вещество е кветиапин. Сероквел XR таблетки съдържат 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg или 400 mg кветиапин (като кветиапин фумарат).
- Другите съставки са:

Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, натриев цитрат, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, хипромелоза.

Обвивка на таблетката: хипромелоза, макрогол, титанов диоксид (E171). Таблетките от 50 mg, 200 mg и 300 mg съдържат също и жълт железен оксид (E172), а таблетките от 50 mg съдържат червен железен оксид (E172).

Как изглежда Сероквел XR и какво съдържа опаковката

Всички таблетки с удължено освобождаване са капсуловидни и маркирани с XR и с количеството на активното вещество. Таблетките от 50 mg са с прасковен цвят; таблетките от 150 mg са бели, таблетките от 200 mg са жълти; таблетките от 300 mg са бледо жълти и таблетките от 400 mg са бели.

Размери на опаковката от 10, 30, 50, 60 и 100 таблетки са регистрирани за всички количества на активното вещество. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

<[Да се попълни съгласно националните изисквания]>

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс:}>

<{имейл:}>

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите членки на ЕИП под следните имена:

ДЪРЖАВА	ТЪРГОВСКО ИМЕ
Австрия	Seroquel XR
Белгия	Seroquel XR
Кипър	Seroquel XR
Чешка република	Seroquel Prolong
Дания	Seroquel Prolong
Естония	Seroquel XR
Финландия	Seroquel Prolong
Франция	Xeroquel LP
Германия	Seroquel Prolong® 50 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 150 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 200 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 300 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 400 mg Retardtabletten
Гърция	Seroquel XR
Унгария	Seroquel XR
Исландия	Seroquel Prolong
Ирландия	Seroquel XR
Италия	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Латвия	Seroquel XR
Литва	Seroquel XR
Люксембург	Seroquel XR
Малта	Seroquel XR
Нидерландия	Seroquel XR
Норвегия	Seroquel Depot
Португалия	Seroquel SR
Румъния	Seroquel XR
Словакия	Seroquel XR
Словения	Seroquel SR
Испания	Seroquel Prolong
Швеция	Seroquel Depot
Обединено кралство	Seroquel XL

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.