

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20110477
Разрешение № В 61/МНМ/П-60878
Одобрение № 15-11-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КВЕТИАПИН АКОРД 200 mg филмирани таблетки
QUETIAPINE ACCORD 200 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg кветиапин (*quetiapine*), като кветиапин хемифумарат (*quetiapine hemifumarate*).

Помощни вещества:

Всяка филмирана таблетка от 200 mg съдържа 106,400 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетките от 200 mg са бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани, гладки от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кветиапин филмирани таблетки е показан за:

- o Лечение на шизофрения.
- o 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 повлияли добре от лечение с кветиапин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За всяко показание съществуват различни схеми на дозиране. Поради това трябва да се гарантира, че пациентите ще получат ясна информация относно подходящата за тяхното състояние дозировка.

Кветиапин може да се приема със или без храна.

Възрастни

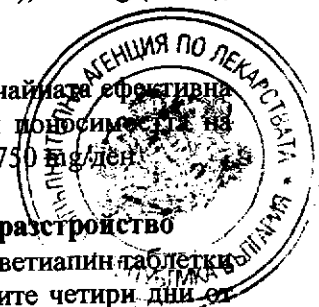
За лечение на шизофрения

За лечение на шизофрения, кветиапин таблетки трябва да се приемат два пъти на ден. Общата дневна доза за първите четири дни от лечението е 50 mg (ден 1), 100 mg (ден 2), 200 mg (ден 3) и 300 mg (ден 4).

След четвъртия ден нататък дозата трябва да бъде титрирана 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 биполарно разстройство

За лечение на манийни епизоди, свързани с биполарно разстройство, кветиапин таблетки трябва да се приемат два пъти дневно. Общата дневна доза за първите четири дни от лечението е 100 mg (ден 1), 200 mg (ден 2), 300 mg (ден 3) и 400 mg (ден 4). Последващо



коригиране на дозата до 800 mg/ден до ден 6 трябва да става чрез увеличение на дозата с не повече от 200 mg/ден.

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

За лечение на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство

Кветиапин таблетки трябва да се приемат веднъж дневно преди лягане. Общата дневна доза за първите четири дни от лечението 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 клинични 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 600 mg доза. Лечението с дози, по-високи от 300 mg, трябва да се провежда от лекар с опит в лечението на биполарно разстройство. Клиничните изпитвания са показали, че при отделни пациенти, в случай на проблеми с поносимостта, може да се обмисли намаляване на дозата до минимум 200 mg.

За предотвратяване на рецидиви при биполарно разстройство

За предотвратяване на манийни, смесени или депресивни епизоди при биполарно разстройство, пациентите, които са отговорили на лечението с кветиапин за остро биполарно разстройство, трябва да продължат лечението със същата доза. Дозата може да се коригира в зависимост от клиничния отговор и поносимост на всеки пациент в рамките на 300 до 800 mg/ден, разпределена два пъти дневно. Важно е най-ниската ефективна доза да се използва за поддържаща терапия.

Пациенти в старческа възраст

Като при другите антипсихотици, кветиапин таблетки трябва да се прилагат с внимание при пациенти в старческа възраст, особено в началния период на дозиране. Може да е необходимо дозата да се титрира по-бавно, а дневната терапевтична доза да е по-ниска, отколкото при по-млади пациенти, в зависимост от клиничния отговор и поносимост на индивидуалния пациент. Средният плазмен клирънс на кветиапин е редуциран с 30-50% при лица в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти.

Ефикасността и безопасността не са проучени при пациенти над 65 години с депресивни епизоди, свързани с биполарното разстройство

Педиатрична популация

Кветиапин таблетки не се препоръчват за употреба при деца и юноши под 18 години, поради липсата на данни в подкрепа на използването в тази възрастова група. Наличните данни от контролирани с плацебо клинични изпитвания са представени в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Бъбречно увреждане

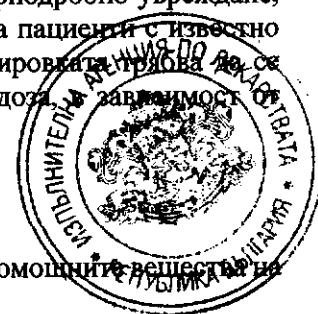
Не са необходими корекции на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

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

4.3 Противопоказания

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



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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като кветиапин е показан за множество индикации, при профила на безопасност трябва да се вземе предвид индивидуалната диагноза на пациента и дозите, които се прилагат.

Педиатрична популация

Кветиапин не се препоръчва за употреба от деца и юноши под 18 години, поради липсата на данни в подкрепа на приложението му в тази възрастова група. Клиничните изпитвания с кветиапин са показали, че в допълнение към известния профил за безопасност при възрастни (вж. точка 4.8), определени нежелани реакции се появяват с по-голяма честота при деца и юноши в сравнение с възрастни (повишен апетит, повишаване на серумния пролактин, повръщане, ринит и синкоп) или могат да имат различна застъпеност при деца и при възрастни (екстрапирамидни симптоми и раздразнителност), като е установена и нежелана реакция, която преди това не е наблюдавана в изпитвания при възрастни (повишение на кръвното налягане). При деца и юноши също така са наблюдавани промени в изследванията на функцията на щитовидната жлеза.

Освен това дългосрочните последици от лечението с кветиапин върху растежа и съзряването не са проучвани за период, надвишаващ 26 седмици. Не са известни дългосрочните последици върху когнитивното и поведенческото развитие.

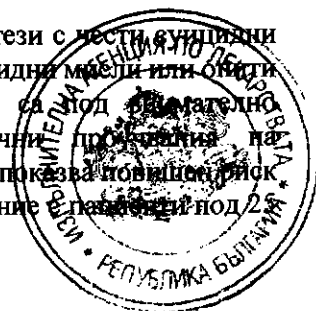
При плацебо-контролирани клинични проучвания на пациенти в детска и юношеска възраст, кветиапин е свързан с повишена поява на екстрапирамидни симптоми (ЕПС) в сравнение с плацебо при пациенти, лекувани за шизофрения, биполярна мания и биполярна депресия (вж. точка 4.8).

Самоубийство/мисли за самоубийство или клинично влошаване

Депресията при биполярното разстройство е свързана с повишен риск от мисли за самоубийство, самонараняване и самоубийство (случаи свързани със самоубийство). Рискът съществува, докато не се появи значима ремисия. През първите няколко седмици от лечението, а и след това, може да не се появи подобрение и пациентите трябва да бъдат наблюдавани отблизо, докато не се появи такова подобрение. Общият клиничен опит показва, че рискът за самоубийство може да се повиши в ранните етапи на възстановяване.

В допълнение, лекарите трябва да вземат предвид потенциалния риск от суицидни събития след внезапно спиране на лечението с кветиапин, поради известните рискови фактори на лекуваното заболяване. Други психични заболявания, за които се предписва кветиапин, също могат да са свързани с повишен риск от суицидни събития. Освен това, тези състояния могат да се развият като съпътстващи заболявания при тежки депресивни епизоди. Следователно, при лечение на пациенти с други психични разстройства, трябва да се вземат същите предпазни мерки, както при лечение на пациенти с тежки депресивни епизоди.

Известно е, че пациентите с анамнеза за суицидни събития или тези с чести суицидни мисли преди започването на лечението, са с повишен риск за суицидни мисли или опити за самоубийство, така че по време на лечението трябва да се поддържа внимателно наблюдение. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични проучвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти на антидепресанти в сравнение с плацебо под 2 години, приемащи плацебо.



Медикаментозното лечение, особено в ранния етап на лечение и след промени в дозата, трябва да се провежда в условията на стриктен контрол на пациентите и особено онези, които са с повишен риск. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат предупреждавани за необходимостта да внимават за клинично влошаване, суицидно поведение или суицидни мисли, както за необичайни промени в поведението – и незабавно да потърсят медицинска помощ при наличие на подобни симптоми.

В краткосрочните плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с тежки депресивни епизоди на биполарно разстройство е наблюдаван повишен риск от събития, свързани със самоубийство при млади пациенти на възраст по-малко от 25 години, които са лекувани с кветиапин, в сравнение с тези, приемали плацебо (съответно 3,0% спрямо 0%). Популационно-базирано, ретроспективно проучване на кветиапин, за лечение на пациенти с тежко депресивно разстройство, показва повишен риск от самонараняване и самоубийство при пациенти на възраст от 25 до 64 години без предистория на самонараняване, при употреба на кветиапин с други антидепресанти.

Метаболитен риск

Поради очаквания риск от влошаване на метаболитния профил, включително промени в телесното тегло, кръвната захар (вж. „Хипергликемия“) и липидите, което е било наблюдавано в клинични проучвания, метаболитните показатели на пациентите трябва да бъдат изследвани при започване на лечението и да бъдат контролирани редовно по време на курса на лечение. Влошаването на тези показатели трябва да се коригира клинично (вж. т. 4.8).

Екстрапирамидни симптоми

В плацебо контролирани клинични проучвания на възрастни пациенти, приемът на кветиапин се свързва 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).

Приемът на кветиапин се свързва с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или измъчващо безпокойство и необходимост от движение, което често се съпровожда с неспособност за седене или стоене на едно място. Това е вероятно да се прояви през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развиват тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде опасно.

Тардивна дискинезия

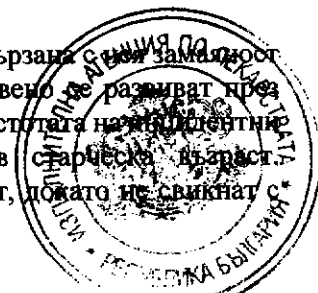
Ако се появят признаци или симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на приема на кветиапин. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат или дори да се засилят след прекратяване на лечението (вж. точка 4.8).

Сомнолентност и замаяност

Лечението с кветиапин е свързано със сомнолентност и свързани симптоми, като седация (вж. точка 4.8). В клинични проучвания за лечение на пациенти с биполарна депресия, те са се появявали обикновено през първите 3 дни от лечението и са били предимно леки до умерено тежки. Пациентите с биполарна депресия, които изпитват тежка сомнолентност може да имат нужда от по-чести прегледи за минимум 2 седмици от появата на сомнолентността, докато симптомите се подобряват, като може да се обмисли прекратяване на лечението.

Ортостатична хипотония

Лечението с кветиапин е свързано с ортостатична хипотония и свързани с нея симптоми (вж. точка 4.8), като, подобно на сомнолентността, и те обикновено се развиват през началния период на титриране на дозата. Това може да увеличи честотата на падания и травми (падания), особено в популацията на пациентите в старческа възраст. Следователно пациентите трябва да бъдат съветвани да внимават, докато не свикнат потенциалните ефекти на лекарството.



Кветиапин таблетки трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдова болест или други състояния, предразполагащи към хипотония. Трябва да се прецени нуждата от намаляване на дозата или постепенно титриране на дозата, ако се появи ортостатична хипотония, особено при пациенти с подлежащо сърдечно-съдово заболяване.

Синдром на сънна апнея

Докладвани са случаи на синдром на сънна апнея при пациенти, които приемат кветиапин. При пациенти, които получават в същото време депресанти на централната нервна система и които имат анамнеза за или са изложени на риск от сънна апнея, особено ако са с наднормено тегло/затлъстяване или са от мъжки пол, кветиапин трябва да се използва с повишено внимание.

Припадъци

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

Невролептичен малигнен синдром

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

Тежка неутропения и агранулоцитоза

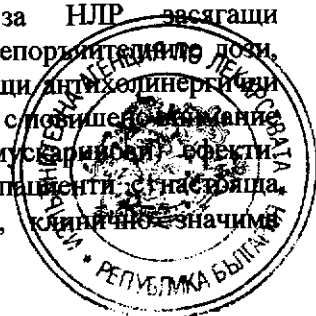
При клинични проучвания с кветиапин има съобщения за тежка неутропения (неутрофилен брой $<0,5 \times 10^9/l$). Повечето случаи на тежка неутропения са наблюдавани в рамките на няколко месеца след започване на терапията с кветиапин. Няма явна зависимост от дозата. Постмаркетинговият опит сочи, че някои случаи са били фатални. Възможните рискови фактори за неутропенията включват предшестваш малък брой бели кръвни клетки и анамнеза за лекарствено индуцирана неутропения. Въпреки това, някои случаи са наблюдавани при пациенти без предшестващи рискови фактори. Приемът на кветиапин трябва да се преустанови при пациенти с брой на неутрофилите $<1,0 \times 10^9/l$. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция, а броят на неутрофилите да се следи (до нарастване над $1,5 \times 10^9/l$ (вж. точка 5.1).

При пациенти с инфекция или повишена температура трябва да се има предвид неутропения, особено в отсъствие на очевидни предразполагащи фактори, и трябва да бъде овладяна с клинично подходящи средства.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно при появата на признаци/симптоми типични за агранулоцитоза или инфекция (напр. повишена температура, слабост, летаргия или възпалено гърло) по всяко време на лечение с кветиапин. При такива пациенти трябва да се прави навременно преброяване на белите кръвни клетки и абсолютен брой на неутрофилите (ACN), особено при отсъствие на предразполагащи фактори.

Антихолинергични (мускаринови) ефекти

Норкветиапин, активен метаболит на кветиапин, има умерен до силен афинитет за някои мускаринови рецепторни субтипове. Това допринася за НЛР, засягащи антихолинергичните ефекти, когато кветиапин се използва в препоръчителните дози, когато се използва едновременно с други лекарства, притежаващи антихолинергични ефекти, както и при предозиране. Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание от пациенти, които приемат терапия с антихолинергични (мускаринови) ефекти. Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с настъпваща диагноза или предишна анамнеза за ретенция на урината, клинично значима



хипертрофия на простатата, обструкция на червата или свързани състояния, повишено вътречно налягане или тясноъгълна глаукома (вж. точки 4.5, 4.8, 5.1 и 4.9).

Взаимодействия

Вижте точка 4.5.

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

Тегло

При лекувани с кветиапин пациенти има съобщения за повишаване на телесното тегло, което трябва да се следи и контролира в съответствие с клиничните ръководства за антипсихотично лечение (вж. точки 4.8 и 5.1).

Хипергликемия

Има редки съобщения за развитие на хипергликемия и/или развитие или екзацербация на съществуващ диабет, понякога придружени с кетоацидоза или кома, включително и случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои случаи е съобщавано за предшестващо повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчително е подходящото клинично мониториране в съответствие с утвърдените ръководства за антипсихотично лечение. Пациенти, лекувани с антипсихотични лекарства, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва да бъдат проследявани редовно за влошаване на глюкозния контрол. Теглото трябва да се следи редовно.

Липиди

По време на клинични изпитвания с кветиапин се наблюдава увеличение на триглицеридите, LDL и общия холестерол и понижаване на HDL холестерола (вж. точка 4.8). Промените в липидните нива трябва да се контролират чрез подходящ клиничен подход.

Удължаване на QT-интервала

По време на клинични проучвания и при приложение съобразно кратката характеристика на продукта, приложението на кветиапин не е свързано с персистиращо удължаване на абсолютния QT-интервал. При постмаркетингови съобщения, удължаване на QT-интервала е било докладвано при кветиапин в терапевтични дози (вж. точка 4.8) и при предозиране (вж. точка 4.9). Както при другите антипсихотици, кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание, когато е предписан при пациенти със сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължаване на QT-интервала. Кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание и когато е предписан заедно или с лекарства, които увеличават QTc-интервала, или със съпътстващи невролептици, особено при пациенти в старческа възраст или такива със синдром на вродено удължаване на QT-интервала, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагниемия (вж. точка 4.5).

Кардиомиопатия и миокардит

Кардиомиопатия и миокардит са съобщавани в клинични проучвания и по време на постмаркетинговия опит (вж. точка 4.8). При пациенти със съмнение за кардиомиопатия и миокардит, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с кветиапин.

Тежки кожни нежелани реакции



Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включващи синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми ((drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или фатални, са съобщавани много рядко при лечение с кветиапин. SCARs обикновено се проявяват като комбинация от следните симптоми: обширен кожен обрив или ексфолиативен дерматит, висока телесна температура, лимфаденопатия и възможна еозинофилия. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тези тежки кожни реакции, кветиапин трябва незабавно да се спре и да се обмисли алтернативно лечение.

Реакции на отнемане

Остри симптоми на отнемане като безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяност и раздразнителност са описани след внезапно спиране на кветиапин. Препоръчва се постепенно спиране на терапията за период от поне една до две седмици (вж. точка 4.8)

Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция

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

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

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

Пациенти в старческа възраст с болест на Паркинсон (БП)/паркинсонизъм

Популационно-базирано, ретроспективно проучване на кветиапин за лечение на пациенти с ТДР, показва повишен риск от смърт по време на употреба на кветиапин при пациенти на възраст над 65 години. Такава връзка не се установява, когато пациентите с БП са изключени от анализа. Необходимо е повишено внимание при предписване на кветиапин на пациенти в старческа възраст с БП.

Дисфагия

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

Запек и чревна обструкция

Запекът представлява рисков фактор за чревна обструкция. При лечение с кветиапин са докладвани случаи на запек и чревни обструкции (вж. точка 4.8). Това включва съобщения за фатален край при пациенти, които са с по-висок риск от интестинална обструкция, включително такива, получаващи едновременно няколко лекарства, които понижават чревния мотилитет и/или не са докладвали симптоми на запек. Пациентите с интестинална обструкция/илеус трябва да се наблюдават внимателно, да се предприемат спешни мерки.

Венозен тромбоемболизъм (VTE)

Съобщено е за случаи на венозен тромбоемболизъм (VTE) при лечение с антипсихотични лекарства. Тъй като пациентите, лекувани с антипсихотични лекарства често имат рискови фактори за VTE, всички възможни рискови фактори за венозен



тромбоемболизъм трябва да бъдат идентифицирани преди и по време на лечението с кветиапин и трябва да се вземат превантивни мерки.

Панкреатит

Има съобщения за панкреатит при клинични проучвания и в постмаркетинговия период. Въпреки че не всички случаи сред постмаркетинговите съобщения са обвързани с рискови фактори, при много от пациентите е имало наличие на фактори, за които е известно, че са свързани с панкреатит, като повишени триглицериди (вж. точка 4.4), камъни в жлъчката, както и употреба на алкохол.

Допълнителна информация

Данните за приложението на кветиапин в комбинация с дивалпрокс или литий при умерени до тежки манични епизоди са ограничени; въпреки това комбинираната терапия се понася добре (вж. точки 4.8 и 5.1). Данните показват адитивен ефект на седмица 3.

Лактоза

Кветиапин таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, тотален лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да използват този лекарствен продукт.

Кветиапин Акорд филмирани таблетки съдържат натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Неправилна употреба и злоупотреба

Съобщени са случаи на неправилна употреба и злоупотреба. Може да е необходимо повишено внимание при предписване на кветиапин на пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или наркотици.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Необходимо е повишено внимание при пациенти, приемащи други лекарства с антихолинергични (мускаринови) ефекти (вж. точка 4.4).

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

При проучване с многократно дозиране при пациенти за оценка на фармакокинетиката на кветиапин, прилаган преди и по време на лечение с карбамазепин (известен редутор на чернодробни ензими), едновременното приложение на карбамазепин значително е увеличило клирънса на кветиапин. Това увеличение на клирънса е намалило системната експозиция на кветиапин (измерена чрез AUC) до средно 13% от експозицията при самостоятелно прилагане на кветиапин, въпреки че при някои пациенти е наблюдаван по-голям ефект. В резултат от това взаимодействие, могат да се наблюдават по-ниски плазмени концентрации, което може да засегне ефикасността на терапията с кветиапин. Едновременното приложение на кветиапин с фенитоин (друг индуктор на микрозомалните ензими) предизвиква значително повишение на клирънса на кветиапин с приблизително 450%. При пациенти, получаващи индуктор на чернодробните ензими, започването на терапия с кветиапин трябва да стане само, ако лекуващият лекар прецени,

че ползата от кветиапин превишава риска от отстраняване на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора да бъде постепенна и ако е необходимо да се замени с неиндуктор (напр. натриев валпроат) (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо от едновременното приложение на антидепресанта имипрамин (известен CYP2D6 инхибитор) или флуоксетин (известен CYP3A4 и CYP2D6 инхибитор).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо от едновременно приемане с антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Едновременното приложение на кветиапин и тиоридазин е предизвиквало увеличение на клирънса на кветиапин с приблизително 70%.

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

Фармакокинетиката на лития не се променя при едновременно прилагане с кветиапин.

При едно 6-седмично, рандомизирано проучване на литий и кветиапин спрямо плацебо и кветиапин при възрастни пациенти с остра мания, с по-голяма честота са наблюдавани случаи на екстрапирамидни прояви (специално тремор), сънливост и увеличаване на теллото в групата с литий-кветиапин в сравнение с плацебо-кветиапин групата (вж. точка 5.1).

Фармакокинетиките на натриев валпроат и кветиапин не се променят в клиничнозначима степен, когато се прилагат едновременно. Ретроспективно проучване на деца и юноши, които са получавали валпроат, кветиапин, или и двете, показва по-висока честота на левкопения и неутропения в комбинираната група спрямо групите на монотерапия.

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

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

Има съобщения за фалшиво положителни резултати при извършване на имунологични ензимни изследвания за метадон и трициклични антидепресанти при пациенти, които са приемали кветиапин. В тези случаи за потвърждаване на съмнителния резултат се препоръчва имунологичен скрининг чрез подходящи хроматографски методи.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

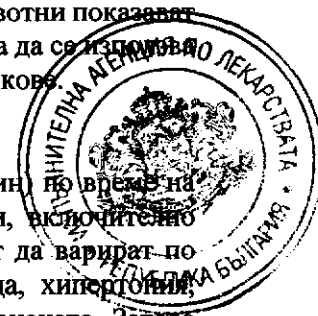
Бременност

Първи триместър

Ограниченото количество публикувани данни за експозиция по време на бременност (300-1000 бременности), включително индивидуални съобщения и няколко обсервационни проучвания не дават основание да се предполага повишен риск от малформацион вследствие на лечението. Предвид това, на базата на наличните данни не може да бъде направено категорично заключение. Проучванията при животни показват 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

При новородени, изложени на антипсихотици (включително и кветиапин) по време на третото тримесечие на бременността, има риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждане. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, проблеми с дишането и проблеми с храненето. Затова новородените трябва да се наблюдават внимателно.



Кърмене

Въз основа на ограничените данни от публикувани съобщения за екскрецията на кветиапин в кърмата, екскретираното количество кветиапин при приложение в терапевтични дози е променливо. Поради липсата на категорични данни, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се спре лечението с кветиапин, въз основа на ползата от кърменето за бебето или ползата от лечението за майката.

Фертилитет

Ефектът на кветиапин върху човешкия фертилитет не е бил оценяван. При плъхове са наблюдавани ефекти, свързани с повишените нива на пролактин, въпреки че не са директно релевантни при хора (вж. точка 5.3).

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 дейностите, изискващи психична концентрация и да причини сънливост. Поради това пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или да не работят с машини до изясняване на индивидуалната им чувствителност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните ($\geq 10\%$) нежелани реакции при кветиапин са сомнолентност, замаяност, главоболие, сухота в устата, симптоми на отнемане (прекратяване на лечението), повишение на серумните триглицериди, повишение на общия холестерол (предимно LDL холестерола), понижаване на HDL холестерола, повишение на теглото, понижен хемоглобин и екстрапирамидни симптоми.

Честотите на нежеланите лекарствени реакции, свързани с приема на кветиапин, са поместени в табличен вид (Таблица 1), във формат, препоръчван от Council for International Organizations of Medical Sciences - Съвета на Международните Организации за Медицински Науки (CIOMS III Working Group; 1995).

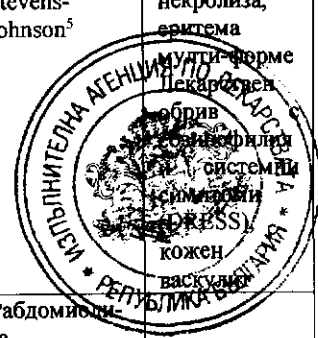
Таблица 1 Нежелани реакции, свързани с терапия с кветиапин

Честотите на нежеланите реакции са степенувани, 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 ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

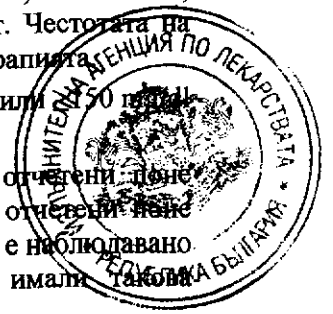
Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Понижен хемоглобин ²²	Левкопения ^{1,28} , намален брой на неутрофилите, еозинофилия ²⁷	Неутропения ¹ , тромбоцитопения, анемия, намален брой на тромбоцитите ¹³	Агранулоцитоза ²⁶		
Нарушения на имунната система			Свърхчувствителност (включително алергични кожни реакции)		Анафилактична реакция ⁵	
Нарушения на ендокринната система		Хиперпролактинемия ¹⁵ , намаляване на общия T ₄ ²⁴ , Намаляване на свободния T ₄ ²⁴ , понижаване на	Намаляване на свободния T ₃ ²⁴ , хипотиреоидизъм		Неадекватна секреция ангиотензиновият хормон	

		общия T ₃ ²⁴ , повишение на TSH ²⁴				
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Повишение на серумните нива на триглицеридите ^{10,30} Повишаване на общия холестерол (предимно LDL холестерол) ^{11,30} Понижаване на HDL холестерол ^{17,30} , наддаване на тегло ^{8,30}	Повишен апетит, глюкозата в кръвта се увеличава до хипергликемия ^{6,30}	Хипонатриемия ¹⁹ , захарен диабет ^{1,5} , обостряне на съществуващ диабет	Метаболитен синдром ²⁹		
<i>Психични нарушения</i>		Абнормни сънища и кошмари, Суицидни мисли и суицидно поведение ²⁰		Сомнамбулизъм и реакции, свързани с говорене и ядене насън		
<i>Нарушения на нервната система</i>	Замаяност ^{4, 16} , сомноленност ^{2, 16} , главоболие, екстрапирамидни симптоми ^{1,21}	Дизартрия	Гърчове ¹ , синдром на неспокойните крака, тардивна дискинезия ^{1,5} , синкоп ^{4, 16} , обрканост			
<i>Сърдечни нарушения</i>		Тахикардия ⁴ , палпитации ²³	Удължен QT-интервал ^{1,12,18} , брадикардия ³²			Кардиомиопатия, миокардит
<i>Нарушения на окото</i>		Замъглено виждане				
<i>Съдови нарушения</i>		Ортостатична хипотония ^{4, 16}		Венозна тромбоемболия ¹		Инсулт ³³
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>		Диспнея ²³	Ринит			
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Сухота в устата	Констипация, диспепсия, повръщане ²⁵	Дисфагия ⁷	Панкреатит ¹ , чревна обструкция/илеус		
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>		Повишаване на серумната аланинаминотрансфераза (ALT) ³ , покачване на гама-GT нива ³	Повишаване на серумните аспартат трансминази (AST) ³	Жълтеница ⁵ , хепатит		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>					Ангиоедем ⁵ , синдром на Stevens-Johnson ⁵	Токсична епидермал-на некролиза, еритема мулти-форме пеклароза обрив системни симптоми кожен васкулит
<i>Нарушения на мускулно-скелетната</i>					Рабдомиолизис за	



система и съединителна тъкан						
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Задръжка на урина			
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период						Синдром на отнемане при новороденото ³¹
Нарушения на репродуктивната система и гърдата			Сексуална дисфункция	Приапизъм, галакторея, подуване на гърдата, нарушения в менструацията		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Симптоми на отнемане (спиране) ^{1,9}	Лека астения, периферни отоци, раздразнителност, пирексия		Невролептичен малигнен синдром ¹ , хипотермия		
Изследвания				Повишаване на креатин фосфокиназата ¹⁴		

- (1) Вижте точка 4.4
- (2) Сомнолентност може да се появи по време на първите две седмици на лечение и обикновено изчезва с продължаване на лечението с кветиапин.
- (3) При някои пациенти, приемащи кветиапин, са наблюдавани асимптоматични повишения (промяна от нормални стойности до > 3x ULN по всяко време) на стойностите на трансаминазите (АЛАТ, АСАТ) или стойностите на гама-GT в серума. Тези повишения обикновено са обратими с продължаване на лечението с кветиапин.
- (4) Както при други антипсихотици с алфа-1 адренергична блокираща активност, кветиапин може често да предизвика ортостатична хипотония, свързана със замаяване, тахикардия и при някои пациенти със синкоп, особено по време на първоначалното титриране на дозата (вж. точка 4.4).
- (5) Изчисленията на честотата за тези нежелани реакции са въз основа само на постмаркетингови данни.
- (6) Стойности на кръвната захар на гладно $\geq 7,0$ mmol/l или след хранене $\geq 11,1$ mmol/l, отчетени поне веднъж.
- (7) Повишаване на честотата на развитие на дисфагия при прием на кветиапин в сравнение с плацебо е наблюдавано само в клиничните проучвания за биполарна депресия.
- (8) Въз основа на >7% увеличаване на телесното тегло спрямо изходното положение. Появява се предимно по време на първите седмици от лечението при възрастни.
- (9) Следните симптоми на отнемане са били наблюдавани най-често при клинични изпитвания с плацебо-контролирана монотерапия в острата фаза, които оценяват симптомите на внезапно прекъсване на терапията: инсомния, замаяност, главоболие, диария, повръщане, световъртеж и раздразнителност. Честотата на тези реакции е намаляла значимо една седмица след спиране на терапията.
- (10) Триглицериди ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/L) (пациенти ≥ 18 години) или ≥ 500 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/L) (пациенти <18 години) отчетени поне веднъж.
- (11) Холестерол ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (пациенти ≥ 18 години) отчетени поне веднъж или ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (пациенти <18 години) отчетени поне веднъж. Повишение на LDL холестерола ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) е наблюдавано много често. Средната промяна сред пациентите, които са имали такова повишение, е 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Вижте текста по-долу.



- (13) Тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$ отчетени поне веднъж.
- (14) Въз основа на съобщените нежелани реакции при клинични изпитвания, повишението на кръвната креатинфосфокиназа не е свързано с невролептичен малигнен синдром.
- (15) Нива на пролактин (пациенти >18 години): >20 μ g/l (>869,56pmol/l) мъже; >30 μ g/L (>1304,34pmol/l) жени по всяко време.
- (16) Може да доведе до падания.
- (17) HDL холестерол: <40 mg/dl (1,025mmol/l) мъже; <50 mg/dl (1,282mmol/l) жени по всяко време.
- (18) Честота на пациенти, които имат изместване на QTc от <450 msec до ≥ 450 msec с ≥ 30 msec повишение. При плацебо-контролирани изпитвания на кветиапин, средната промяна и честотата на пациентите, които имат изместване до клинично значими нива, е подобен между кветиапин и плацебо.
- (19) Промяна от > 132 mmol/l <132 mmol/l най-малко един път.
- (20) Има съобщения за суицидни помисли или суицидно поведение по време на лечението с кветиапин или скоро след спирането му (вж. точки 4.4 и 5.1).
- (21) Вижте точка 5.1
- (22) Понижен хемоглобин до ≤ 13 g/dl (8.07 mmol/l) при мъже, ≤ 12 g/dl (7.45 mmol/l) при жени настъпва поне веднъж на 11% от пациентите на кветиапин при всички проучвания, включително при отворените продължения. За тези пациенти средното максимално понижаване на стойностите на хемоглобина по всяко време е 15 g/dl.
- (23) Съобщавани са често при наличие на тахикардия, световъртеж, ортостатична хипотония и/или подлежащо сърдечно/респираторно заболяване.
- (24) Въз основа на промени от нормалното изходно ниво до потенциално клинично значима стойност по всяко време след началната стойност при всички проучвания. Промени в общия T4, свободния T4, общия T3 и свободния T3 са определени като <0,8 x LLN (pmol/l) и промени в TSH е > 5 mIU/l по всяко време.
- (25) Въз основа на повишената честота на повръщане при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години).
- (26) Въз основа на промяна в неутрофилите от $\geq 1,5 \times 10^9/l$ при изходно ниво до <0,5 x $10^9/l$ по всяко време по време на лечението и базирано на пациенти с тежка неутропения (0,5 x $10^9/l$) и инфекции при всички клинични проучвания с кветиапин (вж. точка 4.4).
- (27) Въз основа на промени от нормалното изходно ниво до потенциално клинично значима стойност по всяко време след началната стойност при всички проучвания. Промените в еозинофилите са определени като > 1×10^9 клетки/l по всяко време.
- (28) Въз основа на промени от нормалното изходно ниво до потенциално клинично значима стойност по всяко време след началната стойност при всички проучвания. Промените в WBC са определени като $\leq 3 \times 10^9$ клетки/l по всяко време.
- (29) Въз основа на съобщения за нежелани събития като метаболитен синдром от всички клинични проучвания с кветиапин.
- (30) При някои пациенти, в клинични проучвания е наблюдавано влошаване на повече от един от метаболитните фактори, като тегло, кръвната захар и липиди (вж. точка 4.4).
- (31) Вижте точка 4.6
- (32) Могат да се появят веднага или скоро след началото на лечението и да бъдат свързани с хипотония и/или синкоп. Честотата е на базата на нежеланите съобщения за брадикардия и свързаните с тях събития във всички клинични проучвания с кветиапин.
- (33) Въз основа на едно ретроспективно, нерандомизирано епидемиологично проучване.



При приложение на невротлептици са съобщавани случаи на удължаване на QT-интервала, камерна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и *torsades de pointes* и се смята, че са ефекти на класа лекарствени продукти.

Тежките кожни нежелани реакции (SCARs), включващи синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (ТЕН), лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), са съобщавани като свързани с лечението с кветиапин.

Педиатрична популация

Същите нежелани лекарствени реакции, описани по-горе за възрастни, трябва да бъдат взети предвид за деца и юноши. Следната таблица обобщава нежеланите лекарствени реакции, които се появяват с по-голяма честота при деца и юноши (10-17 години), отколкото при възрастни или нежелани лекарствени реакции, които не са идентифицирани при възрастни.

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

Честотите на нежеланите реакции са групирани, както следва: много често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечесто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).

Системо-органен клас	Много често	Често
Нарушения на ендокринната система	Повишение на пролактина 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 по всяко време (пациенти < 18 години): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) мъже; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) жени. По-малко от 1% от пациентите имат повишение на нивото на пролактин >100 µg/l.
- (2) Въз основа на стойности, надвишаващи клинично значимите граници (критерии, приети от Националния здравен институт) или повишения с >20mmHg за систолното или >10 mmHg за диастолното кръвно налягане по всяко време, в две плацебо-контролирани изпитвания за лечение на остри състояния (3-6 седмици) при деца и юноши.
- (3) Забележка: Честотата е сравнима с наблюдаваната при възрастни, но в сравнение с възрастни, при деца и юноши може да бъде свързана с различни клинични последици.
- (4) Вижте 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Като цяло, съобщените признаци и симптоми са засилените известни фармакологични ефекти на лекарството, т.е. сънливост и седация, тахикардия хипотония и антихолинергични ефекти.

Предозирането може да доведе до удължаване на QT-интервала, гърчове, епилептичен статус, рабдомиолиза, потискане на дишането, задръжка на урина, обърканост, делириум и/или възбуда, кома и смърт.

Пациенти с предшестващо тежко сърдечно-съдово заболяване може да са с повишен риск от ефектите на предозиране (вж. точка 4.4 „Ортостатична хипотония“).

Лечение при предозиране

Няма специфичен антидот на кветиапин. В случай на тежка интоксикация, трябва да се има предвид възможността за участие на множество лекарства, като се препоръчват интензивни грижи, включващи установяване и поддържане на проходимостта на дихателните пътища на пациента, осигуряване на адекватно кислородно подаване и вентилация и мониториране 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 превенцията на абсорбцията при свръхдоза не е проучена, при тежки отравяния може да бъде показана стомашна промивка, по възможност в рамките на първия час след предозирането. Трябва да се има предвид и прилагане на активен въглен.

Случаите на рефрактерна хипотония след предозиране с кветиапин, трябва да бъдат контролирани с подходяща терапия като интравенозно вливане на течности и/ или симпатикомиметици. Епинефринът и допаминът трябва да се избягват, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията в условията на кветиапин-индуцирана алфа-блокада.

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



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици; diaзепини, оксазепини и тиазепини.

АТС код: N05A H04

Механизъм на действие

Кветиапин е атипично антипсихотично средство. Кветиапин и активният човешки плазмен метаболит норкветиапин взаимодействат с широк спектър от невротрансмиторни рецептори. Кветиапин и норкветиапин показват висок афинитет към мозъчните серотонинови (5HT₂) рецептори и допаминовите D₁- и D₂- рецептори. Предполага се, че тази комбинация на рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 5HT₂ рецептори в сравнение с D₂-рецепторите допринася за клиничните антипсихотични свойства и ниския екстрапирамиден нежелан ефект на кветиапин в сравнение с обичайните антипсихотици. Кветиапин и норкветиапин нямат значителен афинитет към бензодиазепиновите рецептори, но притежават висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните алфа₁ рецептори, и умерен афинитет към адренергичните алфа₂ рецептори. Кветиапин има нисък или липсващ афинитет към мускариновите рецептори, докато норкветиапин има умерен до висок афинитет към няколко мускаринови рецептори, който може да обясни антихолинергичните (мускаринови) ефекти. Фактът, че норкветиапин инхибира NET рецептора и има частичното агонистично действие на 5HT_{1A} рецептора, може да допринася за терапевтичната ефикасност на кветиапин таблетки с удължено освобождаване като антидепресант.

Фармакодинамични ефекти

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

При предклинични тестове, предвиждащи ЕПС, кветиапин се различава от стандартните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не продуцира свръхчувствителност на D₂-допаминовия рецептор след хронична употреба. Кветиапин предизвиква само слаба катаlepsия в дози, ефективно блокиращи допаминовите D₂-рецептори. Кветиапин демонстрира селективност към лимбичната система като блокира деполаризацията на мезолимбичните, но не и на нигростриатусни допамин-съдържащи неврони след хронично приложение. Кветиапин показва минимална способност за предизвикване на дистония в сенсibiliзирани с халоперидол или при нетретирани с лекарства Cebus маймуни след остро хронично приложение (вж. точка 4.8).

Клинична ефикасност

Шизофрения

В три плацебо-контролирани клинични изпитвания при пациенти с шизофрения, при които са използвани различни дози кветиапин, не е установена разлика между кветиапин и плацебо по отношение на увеличение на ЕПС или съпътстващо приложение на антихолинергици. Плацебо-контролирано проучване, оценяващо фиксирани дози на кветиапин в диапазона от 75 до 750 mg/дневно, не показва данни за увеличение на ЕПС или необходимост от придружаващо лечение с антихолинергици. При слепи клинични проучвания, дългосрочната ефикасност на кветиапин таблетки за предотвратяване на шизофренните рецидиви не е доказана. При отворени проучвания, при пациенти с шизофрения, кветиапин е ефективен за поддържане на клиничното подобрене до време на продължително лечение при пациенти, показали начален терапевтичен отговор, което предполага известна дългосрочна ефикасност.

Биполярно разстройство

В четири плацебо-контролирани клинични изпитвания, оценяващи кветиапин в дози до 800 mg/ден за лечение на умерени до тежки манийни епизоди, две от които като монотерапия и две като комбинирана терапия към литий или дивалпроекс, няма разлика между кветиапин и плацебо по в честотите на ЕПС или едновременната употреба на антихолиннергици.

При лечението на умерени до тежки манийни епизоди, кветиапин демонстрира по-висока ефикасност в сравнение с плацебо при намаляване на маниакалните симптоми на 3 и 12 седмица, в две изпитвания с монотерапия. Няма данни от дългосрочни проучвания за демонстриране на ефективността на кветиапин при предотвратяване на последващи манийни или депресивни епизоди. Данните за кветиапин в комбинация с дивалпроекс или литий при остри умерени до тежки манийни епизоди на 3-та и 6-та седмица са ограничени; но комбинираната терапия се понася добре. Данните показват адитивен ефект на 3-та седмица. Второ проучване не показва адитивен ефект в 6-та седмица.

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

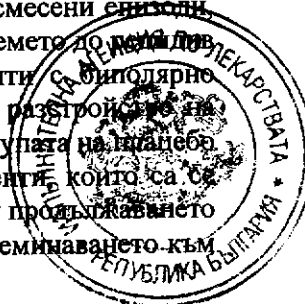
В 4 клинични изпитвания с продължителност от 8 седмици при пациенти с умерени до тежки депресивни епизоди при биполярно разстройство тип I или II, кветиапин таблетки от 300 mg и 600 mg е показал значимо превъзходство в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо, по съответните изходящи критерии: средно подобрение по MADRS и отговор, дефиниран като поне 50% подобрение от изходното ниво на общия скор по MADRS. Няма разлика в степента на ефекта между пациентите, които са приемали 300 mg и 600 mg кветиапин.

В продължението на две от тези проучвания е демонстрирано, че продължителното лечение на пациентите, които са отговорили на кветиапин таблетки 300 или 600 mg е било ефикасно в сравнение с групата на плацебо по отношение на депресивните симптоми, но не и по отношение на манийните симптоми.

В две изпитвания за профилактика на рецидив, оценяващи кветиапин в комбинация със стабилизатори на настроението при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди, комбинацията с кветиапин е превъзхождала монотерапията с тимостабилизатори, по отношение на удължаване на времето до рецидив на което и да е разстройство на настроението (манийно, смесено или депресивно). Кветиапин е прилаган в обща дневна доза от 400 mg до 800 mg, разделена на два приема, като комбинирана терапия с литий или валпроат.

В едно 6 седмично рандомизирано проучване на литий и кветиапин таблетки, спрямо плацебо и кветиапин таблетки при възрастни пациенти с остра мания, разликата в средното подобрение по YMRS между групата с добавен литий и групата с добавено плацебо е била 2,8 пункта, а разликата в процента на повлияващи се (определена като 50% подобрение от изходното ниво по YMRS) е била 11% (79% в групата с добавен литий спрямо 68% в групата с добавено плацебо).

В дългосрочно проучване (лечение с продължителност до 2 години), оценяващо профилактика на рецидив при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди, кветиапин е превъзхождал плацебо по отношение на удължаване на времето до рецидив на всяко събитие (манийно, смесено или депресивно), при пациенти с биполярно разстройство тип I. Броят на пациентите със събитие, свързано с разстройството на настроението е бил 91 (22,5%) в групата на кветиапин, 208 (51,5%) в групата на плацебо и съответно 95 (26,1%) в терапевтичната група на лития. При пациентите, които са повлияли от лечението с кветиапин, резултатите от сравнението между продължаването на лечението с кветиапин с преминаването към литий, показват, че преминаването към



литий изглежда не е свързано с удължаване на времето до рецидив на разстройството на настроението.

Клинични изпитвания са показали, че кветиапин е ефективен при шизофрения и мания, прилаган два пъти дневно, въпреки че има фармакокинетичен полуживот от около 7 часа. Това се подкрепя и от данните от изпитване с позитронна емисионна томография (PET), които показват, че за кветиапин, свързането с 5HT₂- и D₂- рецептори се поддържа в продължение на до 12 часа. Безопасността и ефикасността на дози над 800 mg/ден не са оценявани.

Клинична безопасност

В краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания при шизофрения и биполарна мания, общата честота на екстрапирамидните симптоми е била сходна с тази при плацебо (шизофрения: 7,8% за кветиапин и 8,0% за плацебо; биполарна мания: 11,2% за кветиапин и 11,4% за плацебо). По-високите нива на екстрапирамидни симптоми се наблюдават при лекуваните с кветиапин пациенти в сравнение с тези, лекувани с плацебо при краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания при ТДР и биполарна депресия. При краткосрочни, плацебо-контролирани проучвания за биполарна депресия, общата честота на екстрапирамидните симптоми е 8,9% за кветиапин в сравнение с 3,8% за плацебо. В краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания при монотерапия при тежко депресивно разстройство, общата честота на екстрапирамидните симптоми е 5,4% за кветиапин таблетки с удължено освобождаване и 3,2% за плацебо. В краткосрочно, плацебо-контролирано проучване на монотерапия при пациенти в старческа възраст с тежко депресивно разстройство, общата честота на екстрапирамидните симптоми е 9,0% за кветиапин таблетки с удължено освобождаване и 2,3% за плацебо. При биполарната депресия и при ТДР, честотата на отделните нежелани събития (напр. акатизия, екстрапирамидно нарушение, тремор, дискинезия, дистония, безпокойство, неволни мускулни контракции, психомоторна възбуда и мускулна ригидност) не надвишава 4% във всяка група на лечение.

При краткосрочни, с фиксирана доза (50 mg/ден до 800 mg/ден) плацебо-контролирани проучвания (в диапазона от 3 до 8 седмици), средното наддаване на тегло на пациентите, лекувани с кветиапин, варира от 0,8 kg за дневна доза от 50 mg до 1,4 kg за дневна доза от 600 mg (с по-ниско наддаване за дневната доза от 800 mg), в сравнение с 0,2 kg за пациентите, лекувани с плацебо. Процентът на лекуваните с кветиапин пациенти, които наддават $\geq 7\%$ от телесното тегло, варира от 5,3% за дневна доза от 50 mg до 15,5% за дневна доза от 400 mg дневно (с по-ниско наддаване за дневна доза от 600 и 800 mg), в сравнение с 3,7% за пациентите, лекувани с плацебо.

Шест седмично, рандомизирано изпитване на литий и кветиапин таблетки в сравнение с плацебо и кветиапин таблетки при възрастни пациенти с остра мания е показало, че комбинацията на кветиапин таблетки с литий води до повече нежелани реакции (63% спрямо 48% при кветиапин таблетки в комбинация с плацебо). Резултатите от безопасността показват по-висока честота на екстрапирамидните симптоми, съобщавани при 16,8% от пациентите в групата с добавен литий и 6,6% в групата с добавено плацебо, повечето от които се изразяват в тремор, съобщен при 15,6% от пациентите в група с добавен литий и 4,9% в групата с добавено плацебо. Честотата на сомнолентност е по-висока в групата с кветиапин таблетки с добавен литий (12,7%) в сравнение с групата с кветиапин и добавено плацебо (5,5%). В допълнение, при по-висок процент от пациентите, лекувани в групата с добавен литий (8,0%) е наблюдавано повишаване на теглото ($\geq 7\%$) в края на лечението, в сравнение с пациентите от групата с добавено плацебо (4,7%).

Дългосрочните проучвания за предотвратяване на рецидиви имат отворен период (от 4 до 36 седмици), по време на който пациентите са лекувани с кветиапин, последван от период на рандомизирано оттегляне, през който пациентите са рандомизирани на кветиапин или плацебо. При пациенти, рандомизирани на кветиапин, средната стойност на наддаване на тегло по време на открития период е била 2,56 kg, а до 48-та седмица от



периода на рандомизиране, средната стойност на наддаване на тегло е била 3,22 kg, в сравнение с отвореното изходно ниво. При пациенти, рандомизирани на плацебо, средната стойност на наддаване на тегло по време на открития период е била 2,39 kg, а до 48-та седмица от периода на рандомизиране, средната стойност на наддаване на тегло е била 0,89 kg, в сравнение с отвореното изходно ниво.

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти в старческа възраст, страдащи от свързана с деменция психоза, честотата на цереброваскуларните нежелани събития на 100 пациенти за година не е била по-висока при лекуваните с кветиапин пациенти, отколкото при пациентите на плацебо.

Във всички краткосрочни плацебо-контролирани изпитвания на монотерапия при пациенти с изходен неутрофилен брой $\geq 1,5 \times 10^9/l$, честотата на поне едно установяване на неутрофилен брой $< 1,5 \times 10^9/l$ е била 1,9% при лекуваните с кветиапин пациенти и 1,5% при получаващите плацебо пациенти. Във всички клинични проучвания (плацебо-контролирани, открити, активно-контролирани), при пациенти с изходен неутрофилен брой $\geq 1,5 \times 10^9/l$, честотата на поне едно установяване на неутрофилен брой $< 1,5 \times 10^9/l$ е била 2,9% при лекуваните с кветиапин пациенти и 0% в получаващите плацебо пациенти, а честотата $< 0,5 \times 10^9/l$ е била 0,21% при лекуваните с кветиапин пациенти.

Лечението с кветиапин се свързва с додозависими понижения на нивата на тироидните хормони. Честотата на промените при TSH е 3,2% за кветиапин в сравнение с 2,7% за плацебо. Честотите на реципрочните, потенциално клинично значими промени в T₃, T₄ и TSH в тези изпитвания са определени като редки и наблюдаваните промени в нивата на тироидните хормони не са били свързани с клинично симптоматичен хипотиреоидизъм.

Намаляването на общия и свободния T₄ е било максимално в рамките на първите шест седмици от лечението с кветиапин, без по-нататъшно намаляване по време на продължително лечение. В около 2/3 от случаите, прекратяването на лечението с кветиапин е свързано с обратно развитие на ефектите върху общия и свободен T₄, независимо от продължителността на лечението.

Катаракта/потъмняване на лещата

В клинично проучване за оценка на катарактогенния потенциал на кветиапин (200-800 mg/дневно) в сравнение с рисперидон (2-8 mg/дневно) при пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство, процентът на пациентите с повишено ниво на потъмняване на лещите не е бил по-висок при кветиапин (4%), в сравнение с рисперидон (10%) при пациенти с експозиция от поне 21 месеца.

Педиатрична популация

Клинична ефикасност

Ефикасността и безопасността на кветиапин са проучени в 3-седмично плацебо-контролирано изпитване за лечението на мания (n= 284 пациенти от САЩ, на възраст 10-17 години). Около 45% от пациентите са имали допълнителна диагноза на Синдром на дефицит на вниманието и хиперактивност (ADHD). В допълнение е проведено 6-седмично плацебо-контролирано изпитване за лечението на шизофрения (n= 222 пациенти, на възраст 13-17 години). И при двете изпитвания пациентите с известна липса на отговор към кветиапин са били изключени. Лечението с кветиапин таблетки е започнало с 50 mg/ден и на втория ден е повишено на 100 mg/ден; в последствие дозата е била титрирана до целева доза (мания 400-600 mg/ден; шизофрения 400-800 mg/ден), като се използва увеличение от 100 mg/ден, което се приема два или три пъти дневно.

При изпитване за мания, разликата в средната LS промяна от изходното ниво на общия резултат по YMRS (активно вещество минус плацебо) е 5,21 за кветиапин таблетки 400 mg/ден и 6,56 за кветиапин таблетки 600 mg/ден. Стойностите на отговорилите (YMRS подобрение $\geq 50\%$) са 64% за кветиапин таблетки 400 mg/ден, 58% за 600 mg/ден и 37% в групата на плацебо.



При изпитване за шизофрения, разликата в средната LS промяна от изходното ниво на общия резултат по Скалата за позитивни и негативни синдроми PANSS (активно вещество минус плацебо) е 8,16 за кветиапин таблетки 400 mg/ден и 9,29 за кветиапин таблетки 800 mg/ден. Нито нискодозовият (400 mg/ден), нито вискодозовият режим (800 mg/ден) кветиапин е превъзхождал плацебо по отношение на процента пациенти, които са достигнали отговор, определен като $\geq 30\%$ намаление от изходното ниво на общия резултат по PANSS. При манията, както и при шизофренията, по-високите дози са довели до числено по-ниски стойности на отговор.

В трето краткосрочно изпитване на плацебо-контролирана монотерапия с кветиапин таблетки с удължено освобождаване при деца и юноши (10-17 години) с биполярна депресия, не е доказана ефикасност.

Няма налични данни за поддържането на ефекта или предотвратяването на рецидив в тази възрастова група.

Клинична безопасност

В краткосрочните педиатрични изпитвания с кветиапин, както е описано по-горе, честотата на ЕПС в активното рамо спрямо плацебо е 12,9% спрямо 5,3% при изпитването, свързано с шизофрения, 3,6% спрямо 1,1% при изпитването, свързано с биполярна мания и 1,1% спрямо 0% при изпитването, свързано с биполярна депресия. Честотата на наддаване на тегло $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло при активното рамо в сравнение с плацебо е 17% спрямо 2,5% при изпитванията, свързани с шизофрения и биполярна мания и 13,7% спрямо 6,8% при изпитването, свързано с биполярна депресия. Честотата на събитията, свързани със самоубийство в активното рамо спрямо плацебо е 1,4% спрямо 1,3% в изпитването, свързано с шизофрения, 1,0% спрямо 0% при изпитването, свързано с биполярна мания и 1,1% спрямо 0% при изпитването, свързано с биполярна депресия. По време на удължената след провеждане на лечението последваща фаза на изпитването, свързано с биполярна депресия, при двама пациенти има две допълнителни събития, свързани със самоубийство; по време на събитието един от тези пациенти е бил на кветиапин.

Дългосрочна безопасност

26-седмично открито удължаване на проучванията за лечение на остри състояния (n=380 пациента) с гъвкаво дозиране на кветиапин в дози 400-800 mg/дневно, предостави допълнителни данни за безопасност. Съобщенията при деца и юноши за повишаване на артериалното налягане и повишен апетит, екстрапирамидни симптоми и повишаване на серумния пролактин са с по-висока честота, отколкото при възрастни пациенти (вж. точка 4.4 и точка 4.8). По отношение на увеличаване на теглото, при коригиране на нормалния растеж в дългосрочен план, увеличение от най-малко 0,5 стандартно отклонение от изходното ниво в индекса за телесната маса (BMI) е използвано като мярка за клинично значима промяна; 18,3% от пациентите, които са лекувани с кветиапин в продължение на поне 26 седмици, отговарят на този критерий.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кветиапин се резорбира добре и се метаболизира екстензивно след перорално приложение. Бионаличността на кветиапин не се повлиява значимо от приема на храна. Равновесните пикови моларни концентрации на активния метаболит на норкветиапин са 35% от тези, наблюдавани за кветиапин.

Фармакокинетиката на кветиапин и норкиапин е линейна в рамките на одобрените диапазон на дозиране.

Разпределение

Кветиапин се свързва с плазмените протеини около 83%.

Биотрансформация



Кветиапин екстензивно се метаболизира в черния дроб, като на изходното съединение се падат под 5% от непроменения лекарствен продукт който се открива в урината или фекалиите след въвеждане на радиомаркиран кветиапин. Проучванията *in vitro* са установили, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медириания метаболизъм на кветиапин. Формира се предимно норкветиапин и се елиминира чрез CYP3A4.

Приблизително 73% от радиоактивността се екскретира с урината и 21% с фекалиите. *In vitro*, кветиапин и няколко негови метаболити (вкл. норкветиапин) са слаби инхибитори на активността на човешките цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. *In vitro* инхибирането на цитохрома се наблюдава само в концентрации приблизително 5 до 50 пъти по-високи от тези, наблюдавани при препоръчаната дневна доза за човека от 300 mg до 800 mg дневно. Въз основа на тези резултати *in vitro*, малко вероятно е едновременното приложение на кветиапин с други лекарства да доведе до клинично значимо лекарствено инхибиране на цитохром P450 медириания метаболизъм на другото лекарство. От проучвания при животни се установява, че кветиапин може да индуцира цитохром P450 ензимите. Въпреки това, в проучване за специфични лекарствени взаимодействия при психотични пациенти, не се открива повишаване на активността на цитохром P450 след прием на кветиапин.

Елиминиране

Елиминационните полуживоти на кветиапин и норкветиапин са съответно приблизително 7 и 12 часа. Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активния човешки плазмен метаболит норкветиапин е < 5%, екскретирани в урината.

Специални популации

Пол

Кинетиката на кветиапин не се различава при мъже и жени.

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

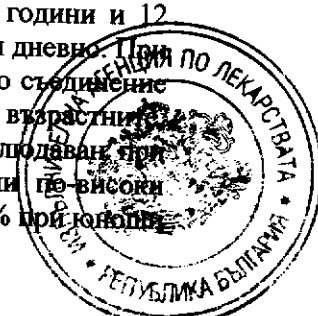
Чернодробно увреждане

Средният плазмен клирънс на кветиапин намалява с около 25% при лица с известно чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин се метаболизира екстензивно в черния дроб, в популацията с чернодробно увреждане се очакват повишени плазмени нива. При тези пациенти може да е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетични данни са анализирани при 9 деца на възраст 10-12 години и 12 юноши, които са били на равновесно лечение с 400 mg кветиапин два пъти дневно. При равновесно състояние, дозо-нормализираните плазмени нива на изходното съединение кветиапин, при деца и юноши (10-17 години) са били като цяло подобни на възрастните, въпреки че C_{max} при децата е бил в горната граница на диапазона, наблюдаван при възрастни. AUC и C_{max} за активния метаболит, норкветиапин, са били по-високи приблизително 62% и 49% при деца (10-12 години), съответно и 28% и 14% при юноши (13-17 години), съответно в сравнение с възрастните.

5.3 Предклинични данни за безопасност



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

При плъхове е наблюдавана депозиция на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни супополгус - хипертрофия на фоликуларните клетки, понижаване на плазмените T_3 нива, понижаване на концентрацията на хемоглобина и броя на червени и бели кръвни клетки; при кучета - помътняване на лещата и катаракта.
(Катаракта/помътняване на лещата, вижте точка 5.1).

При проучване за ембриофетална токсичност при зайци, феталната честотата на карпална/тарзална флексура е била повишена. Този ефект се наблюдава при наличието на явни ефекти при майката, като намаляване на телесното тегло. Тези ефекти са очевидни при нива на експозиция на майката по подобни или малко над тези при хора в максималната терапевтична доза. Значението на тези находки при хора е неизвестно.

В проучване на фертилитета при плъхове, са наблюдавани маргинална редукция на мъжкия фертилитет и лъжлива бременност, протрахиран период на диеструс, повишен перикоитален интервал и намалена честота на забременяемост. Тези ефекти са свързани с повишени нива на пролактин и не от непосредствено значение за човека, поради междувидовите различията хормоналния контрол на репродукцията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Натриев нищестен гликолат (тип-А)
Калциев хидрогенфосфат, дихидрат
Повидон К 30
Микрокристална целулоза (РН 102)
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза Е-5
Макрогол 400
Титанов диоксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.



6.5 Данни за опаковката

PVC/Алуминиеви блистери, поставени в картонена опаковка от 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№ 20110474

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

Дата на първо разрешаване: 02.08.2011 г.
Дата на последно подновяване: 29.11.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2022 г.

