

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20130376

BG/MK/MP-55410

27. 07. 2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТКветиапин Акорд 50 mg таблетки с удължено освобождаване
Quetiapine Accord 50 mg prolonged-release tablets**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 50 mg кветиапин (*quetiapine*), като кветиапин фумарат (*quetiapine fumarate*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: 140,925 mg лактоза монохидрат в една таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА:

Таблетки с удължено освобождаване

С прасковен цвят, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с гравирен надпис „Q50” от едната страна и гладки от другата.

Забележка: Диаметър на таблетката $11,2 \pm 0,2$ mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания**

Кветиапин Акорд таблетки с удължено освобождаване 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 повлияли добре от лечението с кветиапин.
- допълнително лечение на големи депресивни епизоди при пациенти с тежко депресивно разстройство (ТДР), които са имали субоптимален отговор на монотерапия с антидепресанти (вижте точка 5.1). Преди започване на лечение, клиницистите трябва да преценят профила на безопасност на Кветиапин Акорд таблетки с удължено освобождаване (вижте точка 4.4).

4.2. Дозировка и начин на приложение**Дозировка**

За всяко показание съществуват различни дозови схеми. Поради това трябва да се гарантира, че пациентите получават ясна информация за подходящата дозировка за тяхното състояние.



Възрастни

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

Кветиапин таблетки с удължено освобождаване трябва да се прилагат поне един час преди хранене. Дневната доза при стартиране на терапията е 300 mg на първия ден и 600 mg на втория ден. Препоръчителната дневна доза е 600 mg, въпреки че, ако е клинично обосновано, дозата може да се повиши до 800 mg дневно. Дозата трябва да се коригира в рамките на ефективния дозов диапазон от 400 mg до 800 mg на ден, в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на пациента. За поддържаща терапия при шизофрения не е необходимо коригиране на дозата.

За лечение на големи депресивни епизоди при биполярно разстройство

Кветиапин таблетки с удължено освобождаване трябва да се прилагат вечер преди лягане. Общата дневна доза за първите четири дни на терапията 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 проучвания не е наблюдавана допълнителна полза в групата на лечение в доза 600 mg, в сравнение с групата на лечение в доза 300 mg (вижте точка 5.1). При отделни пациенти може да има полза от лечение в доза от 600 mg. Лечението в дози над 300 mg трябва да се започва от лекари с опит в лечението на биполярно разстройство. Клиничните проучвания показват, че при отделни пациенти в случай на проблеми с поносимостта, може да се обсъди понижаване на дозата до минимална доза от 200 mg.

За профилактика на рецидив при биполярно разстройство

За профилактик на рецидив на манийни, смесени или депресивни епизоди на биполярно разстройство, пациенти, които са отговорили на лечение с Кветиапин таблетки с удължено освобождаване в острия период, трябва да продължат с приема на Кветиапин таблетки с удължено освобождаване в същата доза, прилагана преди лягане. Дозата може да се коригира в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент в рамките на дозовия диапазон от 300 mg до 800 mg/дневно. Важно е за поддържаща терапия да се използва най-ниската ефикасна доза.

За допълнително лечение на големи депресивни епизоди при тежко депресивно разстройство

Кветиапин таблетки с удължено освобождаване трябва да се прилагат преди лягане. Дневната доза при стартиране на терапията е 50 mg на първия и втория ден и 150 mg на третия и четвъртия ден. Антидепресивен ефект е наблюдаван в дози 150 и 300 mg/дневно в краткосрочни проучвания като допълнително лечение (с амитриптилин, бупропион, циталопрам, дулоксетин, есциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин и венлафаксин – вижте точка 5.1 Фармакодинамични свойства) и в доза 50 mg/дневно в краткосрочни проучвания на монотерапия. При по-високи дози съществува повишен риск от нежелани реакции. Ето защо лекарите трябва да се уверят, че за лечение се използва най-ниската ефикасна доза, започваща от 50 mg/дневно. Необходимостта от повишаване на дозата от 150 на 300 mg/дневно трябва да се основава на оценката на всеки отделен пациент.

Преминаване от Кветиапин таблетки с незабавно освобождаване

За по-голямо удобство при дозиране, пациентите, които са на лечение с Кветиапин таблетки с незабавно освобождаване в разделени дози, могат да преминат на лечение с Кветиапин таблетки с удължено освобождаване в еквивалентна обща дневна доза, приета еднократно дневно. Възможно е да се налагат индивидуални корекции на дозата.



Пациенти в старческа възраст

Както и други антипсихотици и антидепресанти, при пациенти в старческа възраст Кветиапин таблетки с удължено освобождаване трябва да се използва с повишено внимание, особено в началния период на дозиране. Може да е необходимо дозата на Кветиапин таблетки с удължено освобождаване да се титрира по-бавно и дневната терапевтична доза да е по-ниска, отколкото при по-млади пациенти. В сравнение с по-млади пациенти, при пациенти в старческа възраст средният плазмен клирънс на кветиапин е намален с 30 до 50%. Лечението при пациенти в старческа възраст трябва да се започва в доза 50 mg/дневно. Дозата може да се повишава на стъпки от 50 mg/дневно до достигане на ефикасна доза в зависимост от клиничния отговор и поносимостта при всеки отделен пациент.

При пациенти в старческа възраст с тежки депресивни епизоди на ТДР, лечението трябва да започне в доза 50 mg/дневно от първия до третия ден, след което на четвъртия ден дозата трябва да се повиши до 100 mg/дневно, а на осмия ден – до 150 mg/дневно. Трябва да се използва най-ниската ефикасна доза, като се започне с 50 mg/дневно. Въз основа на оценката на всеки отделен пациент, ако се налага повишаване на дозировката до 300 mg/дневно, то това не трябва да става преди 22-я ден от лечението.

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

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Кветиапин таблетки с удължено освобождаване при деца и юноши на възраст под 18 години, поради липсата на данни в подкрепа на приложението му в тази възрастова група. Наличните данни от плацебо-контролирани клинични проучвания с Кветиапин таблетки 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 екстензивно в черния дроб. Следователно, при пациенти с известно чернодробно увреждане, Кветиапин таблетки с удължено освобождаване трябва да се използва с повишено внимание, особено през началния период на дозиране. Лечението при пациенти с известно чернодробно увреждане трябва да се започва с доза от 50 mg/дневно. Дозата може да се повишава на стъпки от 50 mg/дневно до достигане на ефикасна доза в зависимост от клиничния отговор и поносимостта при отделения пациент.

Има други концентрации в наличност, ако дозовите режими не са практични/възможни със сегашните концентрации.

Начин на приложение

Кветиапин таблетките с удължено освобождаване трябва да се прилагат веднъж дневно на гладно. Таблетките трябва да се поглъщат цели и да не се чупят, дъвчат или разтрошават.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



Едновременното приложение на инхибитори на цитохром Р450 3А4 като HIV-протеазните инхибитори, антимикотичните азоли, еритромицин, кларитромицин и нефазодон, е противопоказано (вижте точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като Кветиапин Акорд таблетки с удължено освобождаване имат няколко показания, профилът на безопасност трябва да се вземе под внимание по отношение на диагнозата на всеки отделен пациент и прилаганата доза.

Дългосрочната ефикасност и безопасност при пациенти с ТДР не са оценявани като допълнителна терапия, но дългосрочната ефикасност и безопасност при възрастни пациенти са оценявани като монотерапията (вижте точка 5.1).

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на кветиапин при деца и юноши на възраст под 18 години, поради липсата на данни в подкрепа на приложението му в тази възрастова група. Клиничните проучвания с кветиапин показват в допълнение към уточнения при възрастни профил на безопасност (вижте точка 4.8), че в сравнение с възрастни, при деца и юноши определени нежелани реакции се развиват с по-висока честота (повишен апетит, повишаване на серумния пролактин, повръщане, ринит и синкоп) или могат да доведат до различни последици при деца и юноши (екстрапирамидни симптоми и раздразнителност), като е установена и нежелана реакция, която преди това не е наблюдавана в проучвания при възрастни (повишаване 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.

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

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване или самоубийство (суицидни събития). Този риск персистира до настъпването на значима ремисия. Понеже през първите няколко или дори повече седмици от лечението може да не настъпи подобрене, докато не настъпи такава, пациентите трябва да са под строг контрол. Общият клиничен опит показва, че през ранните етапи от възстановяването рискът от самоубийство може да нарасне.

В допълнение, лекарите трябва да имат предвид потенциалния риск от суицидни събития след рязко 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 са под внимателен контрол. 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 пациенти под 25 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 краткосрочни плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с тежки депресивни епизоди на биполарно разстройство е наблюдаван повишен риск от суицидни събития при лекувани с кветиапин млади възрастни пациенти (на възраст под 25 години) в сравнение с онези приемали плацебо (съответно 3,0% срещу 0%). В клиничните проучвания при пациенти с ТДР честотата на суицидните събития при млади възрастни пациенти (на възраст под 25 години) е 2,1% (3/144) за кветиапин и 1,3% (1/75) за плацебо. Популационно-базирано, ретроспективно проучване на кветиапин, за лечение на пациенти с тежко депресивно разстройство, показва по-голям 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

Като се има предвид наблюдаваният риск от влошаване на метаболитния профил, включително промените в теллото, 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 проучвания при възрастни пациенти, кветиапин е свързан с повишена честота на екстрапирамидни симптоми (ЕПС) в сравнение с плацебо при пациенти, лекувани за тежки депресивни епизоди при биполарно разстройство и тежко депресивно разстройство (вижте точки 4.8 и 5.1).

Употребата на кветиапин е свързана с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или измъчващо безпокойство и необходимост от движение, често придружавано от неспособност на пациента да седи или стои неподвижен. Това най-вероятно може да настъпи през първите няколко седмици от лечението. Увеличаването на дозата може да бъде вредно при пациенти, които развият тези симптоми.

Тардивна дискинезия

Ако се появят признаци и симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се вземе ^{немедно} внимание намаляване на дозата или прекратяване на лечението с кветиапин. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат или дори да възникнат след спиране на лечението (вижте точка 4.8).



Сомнолентност и замаяност

Лечението с кветиапин е свързано със сомнолентност и сродни симптоми като седация (вижте точка 4.8). В клинични проучвания за лечение на пациенти с биполарна депресия и тежко депресивно разстройство, настъпването им е обикновено през първите 3 дни от лечението, като по интензитет са предимно леки до умерено тежки.

При пациентите с тежка сомнолентност може да се наложат по-чести прегледи за поне 2 седмици от началото на появата на сомнолентност или докато симптомите се подобрят като може да се обсъди и спиране на лечението.

Ортостатична хипотония

Лечението с кветиапин е свързано с ортостатична хипотония и свързана с нея замаяност (вижте 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 инцидентни травми (падания), особено в популацията на пациентите в старческа възраст. Следователно пациентите трябва да бъдат съветвани да внимават, докато не свикнат с потенциалните ефекти на лекарството.

Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание при пациентите с известно сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдово заболяване или други състояния, предразполагащи към хипотония. Ако възникне ортостатична хипотония, може да се обсъди намаляването на дозата или по-постепенното ѝ титриране, особено при пациенти с подлежащо сърдечно-съдово заболяване.

Синдром на сънна апнея

При пациенти, приемащи кветиапин, се съобщава за синдром на сънна апнея. При пациенти, получаващи едновременно депресанти на централната нервна система и които имат анамнеза за или са изложени на риск от сънна апнея, например такива с наднормено тегло/затлъстяване или са от мъжки пол, кветиапин трябва да се прилага с особено внимание.

Гърчове

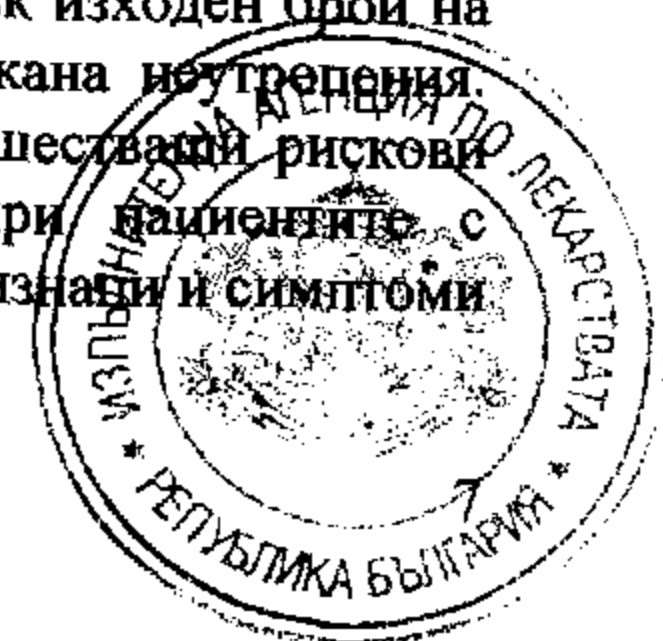
В контролираните клинични проучвания няма разлика в честотата на гърчовете при пациенти, лекувани с кветиапин или с плацебо. Както и при други антипсихотици, се препоръчва да се обърне повишено внимание, при лечение на пациенти с анамнеза на гърчове (вж. точка 4.8).

Злокачествен невролептичен синдром

Злокачественият невролептичен синдром е свързан с антипсихотичното лечение, включително с кветиапин (вж. точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променен психичен статус, мускулна ригидност, автономна нестабилност и повишаване на стойностите на креатин фосфокиназата. В подобен случай, лечението с кветиапин трябва да бъде спряно и да се назначи съответното лечение.

Тежка неутропения и агранулоцитоза

В клиничните проучвания на кветиапин има съобщения за тежка неутропения (неутрофилен брой $<0,5 \times 10^9/l$). Повечето случаи на тежка неутропения настъпват в рамките на няколко месеца от началото на лечението с кветиапин. Няма очевидна връзка с дозата. По време на постмаркетинговият опит някои случаи са били с фатален изход. Възможните рискови фактори за неутропения включват нисък изходен брой на белите кръвни клетки (БКК) и анамнеза за лекарствено предизвикана неутропения. Въпреки това, някои случаи са възникнали при пациенти без предшестващи рискови фактори. Лечението с кветиапин трябва да се преустанови при пациентите с неутрофилен брой $<1,0 \times 10^9/l$. Пациентите трябва да се следят за признаци и симптоми



на инфекции, а неутрофилният им брой трябва да се контролира (докато не надвиши $1,5 \times 10^9/l$) (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 с кветиапин. При такива пациенти трябва бързо да се изследва броят на WBC и абсолютният брой неутрофили (АБН), особено при отсъствие на предразполагащи фактори.

Антихолинергични (мускаринови) ефекти

Норкветиапин, активен метаболит на кветиапин, има умерен до силен афинитет към няколко мускаринови рецепторни субтипа. Това допринася за нежелани лекарствени реакции, които са израз на антихолинергичните ефекти на кветиапин, използван в препоръчаните дози, при едновременно приложение с други лекарства, които имат антихолинергични ефекти, а също и при предозиране. Кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, които имат антихолинергични (мускаринови) ефекти. Кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с настояща диагноза или анамнестични данни за задръжка на урина, клинично значима хипертрофия на простатата, чревна непроходимост или свързаните с тях състояния, повишено вътреочно налягане или закритоъгълна глаукома. (Вижте точки 4.5, 4.8, 5.1, и 4.9.)

Взаимодействия

Вижте също точка 4.5.

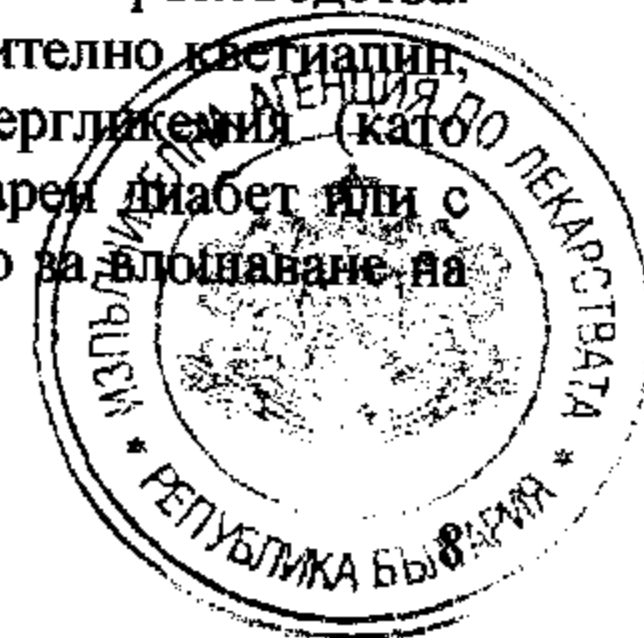
Едновременният прием на кветиапин с мощен индуктор на чернодробните ензими като карбамазепин или фенитоин значително понижава плазмените концентрации на кветиапин, което може да повлияе на ефикасността на лечението с кветиапин. При пациентите, получаващи индуктор на чернодробните ензими, лечение с кветиапин трябва да се започва само тогава, когато лекарят смята, че ползата от приема на кветиапин надвишава рисковете от спиране на индуктора на чернодробните ензими. Важно е каквато и да е промяна в приема на индуктора да се осъществява постепенно и, ако се налага, да се замени с лекарствен продукт, който не индуцира чернодробните ензими (напр. натриев валпроат).

Телесно тегло

При лекувани с кветиапин пациенти има съобщения за повишаване на телесното тегло, като това трябва да се наблюдава и овладява чрез подходящ клиничен подход в съответствие с използваните антипсихотични ръководства (вж. точки 4.8 и 5.1).

Хипергликемия

Има редки съобщения за развитие на хипергликемия и/или развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с развитие на кетоацидоза или кома, включително и с летален изход (вж. точка 4.8). В някои случаи има съобщения за предшествашо повишаване на телесното тегло, което може да е предразполагащ фактор. Препоръчва се подходящо клинично проследяване в съответствие с използваните антипсихотични ръководства. Пациентите, които са на лечение с антипсихотично средство, включително кветиапин, 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 се проследяват редовно за повишаване на гликемичния контрол. Телесното тегло трябва да се следи редовно.



Липиди

В клиничните проучвания с кветиапин е наблюдавано повишаване на стойностите на триглицеридите, LDL и общия холестерол, и понижаване на стойностите на HDL-холестерола (вж. точка 4.8). Промените на стойностите на липидите трябва да се овладеят чрез подходящ клиничен подход.

Удължаване на QT-интервала

В клиничните проучвания и при употреба в съответствие с КХП, кветиапин не е свързан с трайно повишаване на абсолютните QT-интервали. От постмаркетинговия опит, има съобщения за удължаване на QT-интервала при терапевтична доза на кветиапин (вж. точка 4.8) и при предозиране (вж. точка 4.9). Както и при другите антипсихотици, трябва да се подхожда с повишено внимание при предписване на кветиапин на пациенти със сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължаване на QT-интервала. С повишено внимание трябва да се подхожда и тогава, когато кветиапин се предписва или с лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала, или със съпътстващи невролептици, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти със синдром на вроден дълъг QT-интервал, 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.

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 екسفолитивен 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

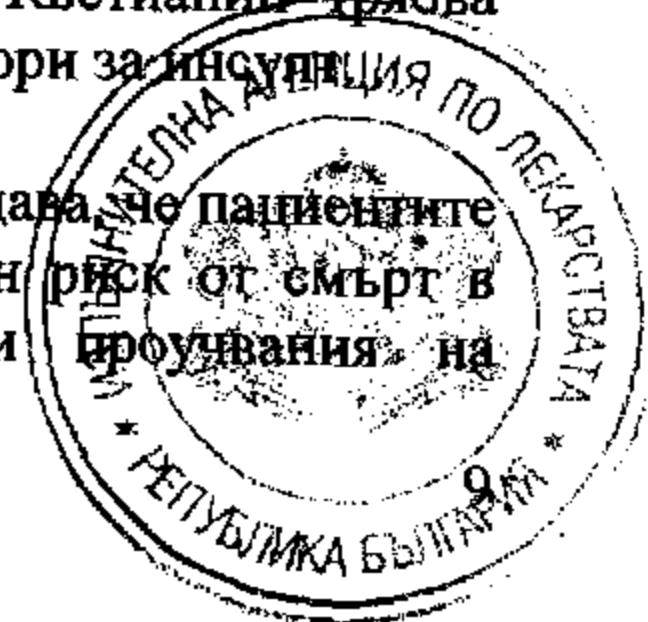
Остри симптоми на отнемане като безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяност и раздразнителност са описани след рязко спиране на кветиапин. Препоръчва се постепенно спиране, за период от поне една до две седмици (вж. точка 4.8).

Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция

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

В рандомизираните, плацебо-контролирани проучвания за приложение на някои атипични антипсихотици в популацията на пациенти с деменция, е установен приблизително 3 пъти по-висок риск от мозъчно-съдови нежелани реакции. Не е известен механизмът на повишаване на този риск. И при други антипсихотици, както и в други популации пациенти, не може да се изключи повишен риск. Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание при пациентите с рискови фактори за инсулти.

В един мета-анализ на атипични антипсихотични лекарства се съобщава, че пациентите в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, са с повишен риск от смърт в сравнение с плацебо. Две 10-седмични плацебо-контролирани проучвания на



кветиапин в същата популация (n=710; средна възраст: 83 години; обхват: 56-99 години) показват, че смъртността при лекуваните с кветиапин пациенти е 5,5% в сравнение с 3,2% в групата на плацебо.

Пациентите в тези проучвания са починали вследствие на разнообразни причини, които са очаквани 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

При прием на кветиапин има съобщения за развитие на дисфагия (вж. точка 4.8). Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание при пациентите с риск за 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)

Има съобщения за венозна тромбоемболия (ВТЕ) при прием на антипсихотици. Понеже лекуваните с антипсихотици пациенти често имат придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за венозна тромбоемболия трябва да се идентифицират преди започване и по време на лечението с кветиапин като се вземат профилактични мерки.

Панкреатит

Има съобщения за панкреатит при клинични проучвания и в постмаркетинговия период. Макар че сред получените съобщения от постмаркетинговия период, не всички случаи са усложнени от рискови фактори, много от пациентите са имали фактори, за които е известно, че са свързани с панкреатит, като повишени триглицериди (вижте 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 манийни епизоди са ограничени; все пак комбинираната терапия се понася добре (вж. Точки 4.8 и 5.1). Данните показват адитивен ефект на седмица 3.

Лактоза

Кветиапин Акорд таблетки с удължено освобождаване съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



Кветиапин Акорд 50 mg таблетки с удължено освобождаване съдържат натрий
Кветиапин Акорд 50 mg таблетки с удължено освобождаване съдържат по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържат натрий.

Неправилна употреба и злоупотреба

Има съобщения за случаи на неправилна употреба и злоупотреба. Може да е необходимо повишено внимание при предписването на кветиапин при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или наркотици.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

При пациенти, приемащи други лекарства, които имат антихолинергични (мускаринови) ефекти, е необходимо да се подхожда с внимание (вж. точка 4.4).

Ензимът, който е основно отговорен за цитохром P450-медираното метаболизиране на кветиапин, е цитохром P450 (CYP) 3A4. В проучване за взаимодействия при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (в доза 25 mg) с кетоназол – инхибитор на CYP3A4, води от 5- до 8-кратно повишаване на AUC на кветиапин. Въз основа на това, едновременното приложение на кветиапин с инхибитори на CYP3A4 е противопоказано. Също така не се препоръчва по време на лечението с кветиапин да се консумира сок от грейпфрут.

В проучване на многократен прием при пациенти за оценка на фармакокинетиката на кветиапин, приеман преди и по време на лечение с карбамазепин (известен индуктор на чернодробните ензими), едновременното приложение на карбамазепин увеличава значително клирънса на кветиапин. Това увеличаване на клирънса намалява системната експозиция на кветиапин (оценена чрез AUC) средно до 13% от експозицията по време на самостоятелното приложение на кветиапин; при някои пациенти обаче е наблюдаван и по-изразен ефект. Като следствие от това взаимодействие могат да се наблюдават по-ниски плазмени концентрации, които да се отразят върху ефикасността на лечението с кветиапин. Едновременното приложение на кветиапин и фенитоин (друг индуктор на микрозомалните ензими) предизвиква голямо увеличаване на клирънса на кветиапин – приблизително с 450%. При пациентите, получаващи индуктор на чернодробните ензими, лечение с кветиапин трябва да се започва само тогава, когато лекарят смята, че ползата от приема на кветиапин надвишава рисковете от спиране на индуктора на чернодробните ензими. Важно е каквато и да промяна в приема на индуктора да се осъществява постепенно и, ако се налага, да се замени с лекарствен продукт, който не индуцира чернодробните ензими (напр. натриев валпроат) (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не се повлиява значимо от едновременния прием с антидепресантите имипрамин (известен инхибитор на CYP 2D6) или флуоксетин (известен инхибитор на CYP 3A4 и CYP 2D6).

Фармакокинетиката на кветиапин не се повлиява значимо от едновременния прием с антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Едновременното приложение на кветиапин и тиоридазин води до увеличаване на клирънса на кветиапин с приблизително 70%.



При едновременно приложение със симетидин, фармакокинетиката на кветиапин не се променя.

При едновременно приложение с кветиапин, фармакокинетиката на лития не се променя.

В 6-седмично, рандомизирано проучване на литий и кветиапин таблетки с удължено освобождаване в сравнение с плацебо и кветиапин таблетки с удължено освобождаване при възрастни пациенти с остра мания, по-висока честота на свързани екстрапирамидни събития (по-специално тремор), сънливост и наддаване на тегло се наблюдава в групата на добавен литий, в сравнение с групата с плацебо (вж. точка 5.1)

При едновременното им приложение, фармакокинетиката на натриевия валпроат и на кветиапин не се променя в клинично значима степен. В ретроспективно проучване на деца и възрастни, които са приемали валпроат, кветиапин, или и двете, са установени по-високи честоти на левкопения и неутропения в групата, приемаща комбинацията, в сравнение с групите на монотерапия.

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия с широко използвани сърдечно-съдови лекарствени продукти.

При едновременен прием на кветиапин с лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват отклонения в електролитното равновесие или удължават QT-интервала, трябва да се подхожда с повишено внимание.

Има съобщения за фалшиво положителни резултати в ензимните имунологични изследвания за метадон и трициклични антидепресанти при пациенти, които са приемали кветиапин. Препоръчително е потвърждаването на съмнителни имунологични скрининг резултати 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, изложени на антипсихотици (включително кветиапин) по време на третия триместър на бременността, са изложени на риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес, или хранителни разстройства. Поради това новородените трябва да бъдат внимателно проследявани.

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 с кветиапин, 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

Предвид първичните му ефекти върху централната нервна система, кветиапин може да окаже влияние при извършване на дейности, изискващи умствена съсредоточеност. Поради това пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или да не работят с машини, докато не стане известна индивидуалната им чувствителност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) по време на прием на кветиапин ($\geq 10\%$), са сомнолентност, замаяност, главоболие, сухота в устата, симптоми на отнемане (прекратяване на лечението), повишаване на серумните нива на триглицеридите, повишаване на общия холестерол (предимно на LDL холестерола), понижаване на HDL холестерол, наддаване на тегло, понижен хемоглобин и екстрапирамидни симптоми.

Честотите на свързаните с лечението с кветиапин НЛР са представени в табличен вид (Таблица 1) в съответствие с формата, препоръчан от Съвета на международните организации за медицински науки (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) (III работна група на CIOMS, 1995 г.).

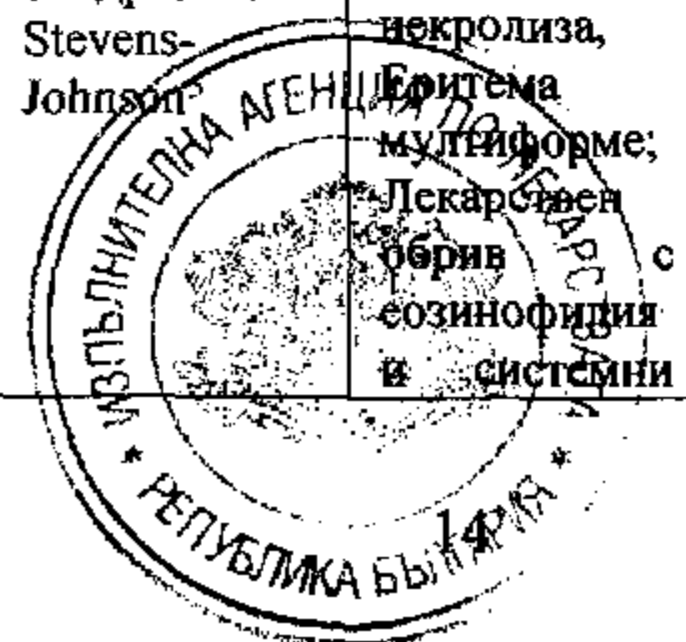
Таблица 1 НЛР, свързани с терапията с кветиапин

Честотите на нежеланите реакции са групирани както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и 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 ²¹		Неадекватна секреция антидиуретичен хормон	



		общия T ₃ ²⁴ , повишение на TSH ²⁴				
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишение на серумните нива на триглицериди- те ^{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 хиперглике- мия ^{6,30}	Хипонатрие- мия ¹⁹ , захарен диабет ^{1,5} , обостряне на съществуващ диабет	Метаболитен синдром ²⁹		
Психични нарушения		Абнормни сънища и кошмари, Суицидни мисли и суицидно поведение ²⁰		Сомнамбулизъм и реакции, свързани с говорене и ядене насън		
Нарушения на нервната система	Замаяност ^{4, 16} , сомнолентност ^{2,} ¹⁶ , главоболие, екстрапирамидни симптоми ^{1,21}	Дизартрия	Гърчове ¹ , синдром на неспокойните крака, тардивна дискинезия ^{1,5} , синкоп ^{4, 16}			
Сърдечни нарушения		Тахикардия ⁴ , палпитации ²³	Удължен QT- интервал ^{1,12, 18} , брадикардия ³²			
Нарушения на окото		Замъглено виждане				
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония ^{4, 16}		Венозна тромбоемболия ¹		Инсулт ³⁴
Респиратор- ни, гръдни и медиастин- ални нарушения		Диспнея ²³	Ринит			
Стомашно- чревни нарушения	Сухота в устата	Констипация, диспепсия, повръщане ²⁵	Дисфагия ⁷	Панкреатит ¹ , чревна обструкция/ илеус		
Хепато- билиарни нарушения		Повишаване на серумната аланин амино- трансфераза (ALT) ³ , покачване на гама-GT нива ³	Повишаване на серумната аспартат аминотрансфе- раза (AST) ³	Жълтеница ⁵ , хепатит		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				Ангиедем ⁵ , синдром на Stevens- Johnson ⁵	Токсична епидермална некролиза, Еритема мултиформе; Лекарствен обрив еозинофилия и системни	

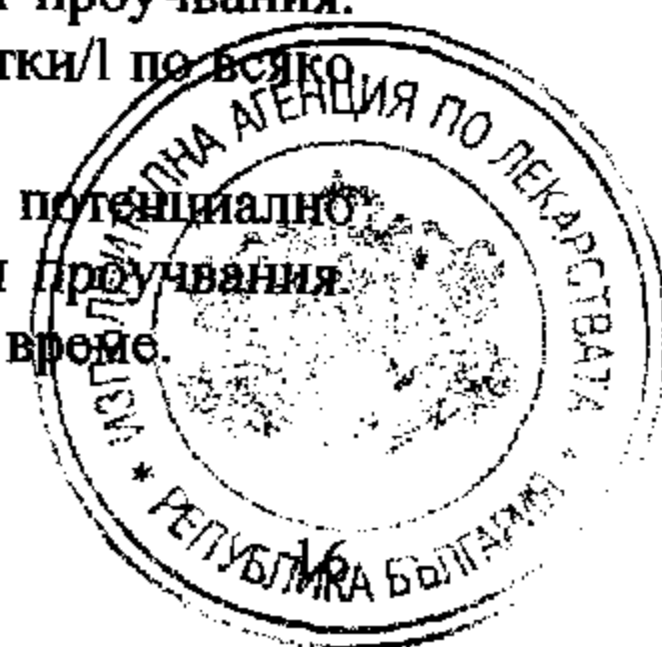


						СИМПТОМИ (DRESS) ³³
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан					Рабдомиолиза	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Задръжка на урина			
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период						Синдром на отнемане при новороденото ³¹
Нарушения на репродуктивната 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. Може да настъпи сомнолентност, обикновено през първите 2 седмици от лечението, като обикновено с продължаване на приема на кветиапин тя изчезва.
3. При някои пациенти, приемащи кветиапин, е наблюдавано асимптомно повишаване на стойностите на трансаминазите (АЛАТ, АСАТ) или стойностите на гама-GT в серум. Това повишаване обикновено е обратимо с продължаване на лечението с кветиапин.
4. Както и други антипсихотици с анти-алфа-адренергична блокираща активност, кветиапин може често да предизвика ортостатична хипотония, свързана със замаяност, тахикардия, а при някои пациенти – със синкоп, особено през периода на първоначално титриране на дозата (вижте точка 4.4).
5. Изчисленията за честотата на тези НЛР са взети само от постмаркетинговите данни за лекарствената форма на Кветиапин с незабавно освобождаване.
6. Поне веднъж кръвна захар на гладно $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) или $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) след хранене.
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 повишаване с $>7\%$ в сравнение с изходното телесно тегло. Настъпва предимно през началните седмици от лечението.
9. В плацебо-контролираните клинични проучвания за монотерапия на остри състояния, оценяващи налагащите спиране на лечението симптоми с най-голяма честота са наблюдавани следните симптоми на отнемане: инсомния, гадене,



- главоболие, диария, повръщане, замаяност, раздразнимост. Една седмица след спиране на лечението честотата на тези реакции намалява значимо.
10. Триглицериди $\geq 2,258 \text{ mmol/l}$ ($\geq 200 \text{ mg/dl}$) (при пациенти на възраст ≥ 18 години) или $\geq 1,694 \text{ mmol/l}$ ($\geq 150 \text{ mg/dl}$) (при пациенти на възраст < 18 години) при най-малко едни случай.
 11. Холестерол $\geq 6,2064 \text{ mmol}$ ($\geq 240 \text{ mg/dl}$) (при пациенти на възраст ≥ 18 години) или $\geq 5,172 \text{ mmol}$ ($\geq 200 \text{ mg/dl}$) (при пациенти на възраст < 18 години) при най-малко едни случай. Повишаване на LDL-холестерола $\geq 0,769 \text{ mmol/l}$ ($\geq 30 \text{ mg/dl}$) се наблюдава много често. Средната промяна при пациентите с подобно повишаване е $\geq 1,07 \text{ mmol/l}$ ($41,7 \text{ mg/dl}$).
 12. Вижте текста по-долу.
 13. Тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ при най-малко едни случай.
 14. Въз основа на съобщенията за нежелани реакции от клиничните проучвания за повишаване на креатин фосфокиназата в кръвта, което не е свързано с развитие на злокачествен невролептичен синдром.
 15. Стойности на пролактина във всеки един момент (при пациенти на възраст > 18 години): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) за мъже; $> 30 \mu\text{g/l}$ ($> 1304,34 \text{ pmol/l}$) за жени.
 16. Може доведе до падане.
 17. HDL-холестерол: $<$ във всеки един момент: $\leq 1,025 \text{ mmol/l}$ ($< 40 \text{ mg/dl}$) за мъже; $\leq 1,282 \text{ mmol/l}$ ($\leq 50 \text{ mg/dl}$) за жени.
 18. Пациенти, които имат удължаване на QTc от $< 450 \text{ msec}$ до $\geq 450 \text{ msec}$, при увеличаване с $\geq 30 \text{ msec}$. В плацебо-контролирано проучване на лечението с кветиапин средната промяна и процентът пациенти, които имат удължаване до клинично значими стойности са сходни в групите на кветиапин и плацебо.
 19. Промяна на стойността от $> 132 \text{ mmol/l}$ до $\leq 132 \text{ mmol/l}$ при най-малко едни случай.
 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 $8,07 \text{ mmol/l}$ ($\leq 13 \text{ g/l}$) при мъже, $7,45 \text{ mmol/l}$ ($\leq 12 \text{ g/l}$) при жени, е наблюдавано поне веднъж при 11% от пациентите на кветиапин при всички проучвания, включително в отворените продължения. За тези пациенти средното максимално понижаване на стойностите на хемоглобина по всяко време е $1,50 \text{ g/l}$.
 23. Те са съобщавани често при установяване на тахикардия, световъртеж, ортостатична хипотония и / или подлежащо сърдечно / респираторни заболявания.
 24. Въз основа на промените от нормалното изходно ниво до стойност с 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 $< 0,8 \times \text{LLN}$ (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 години).
 26. Въз основа на промяна на неутрофилите от $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ в изходно ниво до $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ във всеки момент по време на лечението и базирано на пациенти с тежка неутропения ($0,5 \times 10^9/\text{l}$) и инфекции при всички клинични проучвания с кветиапин (вж. точка 4.4).
 27. Въз основа на промяна от нормалното изходно ниво до стойност с потенциално клинично значение по всяко време след изходното ниво във всички проучвания. Промените в еозинофилите се определят като $> 1 \times 10^9$ клетки $> 1 \times 10^9$ клетки/l по всяко време.
 28. Въз основа на промяна от нормалното изходно ниво до стойност с потенциално клинично значение по всяко време след изходното ниво във всички проучвания. Промените в броя на БКК се определят като $\leq 3 \times 10^9$ клетки /l по всяко време.



29. Въз основа на нежелани събития като метаболитен синдром от всички клинични проучвания с кветиапин.
30. При някои пациенти в клиничните проучвания е наблюдавано влошаване на повече от един от метаболитните фактори, като тегло, кръвната захар и липиди (вижте точка 4.4).
31. Вижте точка 4.6
32. Може да се появи веднага или скоро след началото на лечението и да е свързана с хипотония и/или синкоп. Честотата се базира на съобщения за нежелани реакции като брадикардия и свързаните с тях събития при всички клинични проучвания с кветиапин.
33. Тежките кожни нежелани реакции (SCARs), включващи синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) са съобщавани като свързани с лечението с кветиапин.
34. Въз основа на едно ретроспективно, нерандомизирано епидемиологично проучване.

При приложение на невролептици са съобщавани случаи на удължаване на QT интервала, камерна аритмия, внезапна необяснима смърт и „torsades de pointes”, като те се смятат за ефект на класа медикаменти.

Педиатрична популация

Описаните при възрастни НЛР трябва да се имат предвид и при деца и юноши. В дадената по-долу таблица са резюмирани НЛР, които настъпват с по-висока честота при пациенти, които са деца и юноши (на възраст от 10 до 17 години), отколкото при популации на възрастни, или НЛР, които не са идентифицирани при популации на възрастни.

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

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

Системо-органен клас	Много чести	Чести
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) Стойности на пролактина във всеки един момент (при пациенти на възраст < 18 години): $> 20\ \mu\text{g/l}$ ($> 869,56\ \text{pmol/l}$) за мъже; $> 26\ \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428\ \text{pmol}$) за жени.



Повишаване на пролактина $>100 \mu\text{g/l}$ е установено при по-малко от 1% от пациентите.

- (2) Въз основа на стойности, надвишаващи клинично значимите прагове (адаптирани от Националния институт по здравеопазване на САЩ) или повишаване с $>20 \text{ mmHg}$ за систолното или $>10 \text{ mmHg}$ за диастолното кръвно налягане във всеки един момент в две плацебо-контролирани изпитвания за лечение на остри състояния (3-6 седмици) при деца и юноши.
- (3) Бележка: Честотата е сравнима с наблюдаваната при възрастни, но в сравнение с възрастни, при деца и юноши раздразнимостта 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.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Като цяло признаците и симптомите, за които има съобщения, са засилените известни фармакологични ефекти на лекарството, т.е. сънливост и седация, тахикардия и 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.

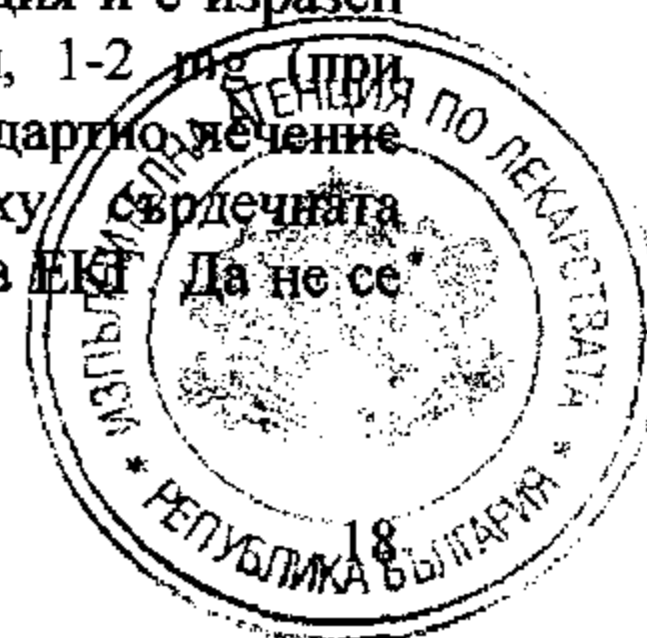
Пациентите с предшестващо тежко сърдечно-съдово заболяване може да са с повишен риск от ефектите на предозирането (вижте точка 4.4, Ортостатична хипотония).

Пациентите с предшестващо тежко сърдечно-съдово заболяване може да са с повишен риск от ефектите на предозирането. (вж. точка 4.4).

Лечение при предозиране

Няма специфичен антидот за кветиапин. При тежка симптоматика трябва да се има предвид вероятността за прием на различни лекарства, като се препоръчва интензивно лечение, включително осигуряване и поддържане на проходимостта на дихателните пътища, осигуряване на достатъчна оксигенация и вентилация, 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 блокирането на резорбцията при предозирание не е проучено, при тежки отравяния може да бъде показан стомашен лаваж, по възможност приложен в рамките на час след приема. Трябва да се има предвид приложението на активен въглен.

Случаите на рефрактерна хипотония след предозирание с кветиапин трябва да бъдат лекувани със съответните мерки 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.

При предозирание с кветиапин с удължено освобождаване има забавена поява на пик на седация и пикова стойност на пулса, както и удължен период на възстановяване, в сравнение с предозирание на кветиапин с незабавно освобождаване.”

При предозирание с кветиапин с удължено освобождаване е описано образуване на безоар в стомаха и се препоръчва използването на подходящи образни методи за диагностика за определяне на последващото поведение при пациента. Рутинната стомашна промивка може да не е ефективна при отстраняването на безоара поради лепкава консистенция на масата, подобна на дъвка.

В някои случаи е провеждано успешно ендоскопско отстраняване на фармакобезоара.

Строгий медицински контрол 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: N05AH 04

Механизъм на действие

Кветиапин е типично 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 таблетки с удължено освобождаване, 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 кветиапин 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 каталепсия в дози, ефективно блокиращи допаминовете D2-рецептори. Кветиапин демонстрира селективност към лимбичната система като блокира деполяризацията 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 Sebus маймуни след остро хронично приложение. (вж. точка 4.8)

Клинична ефикасност

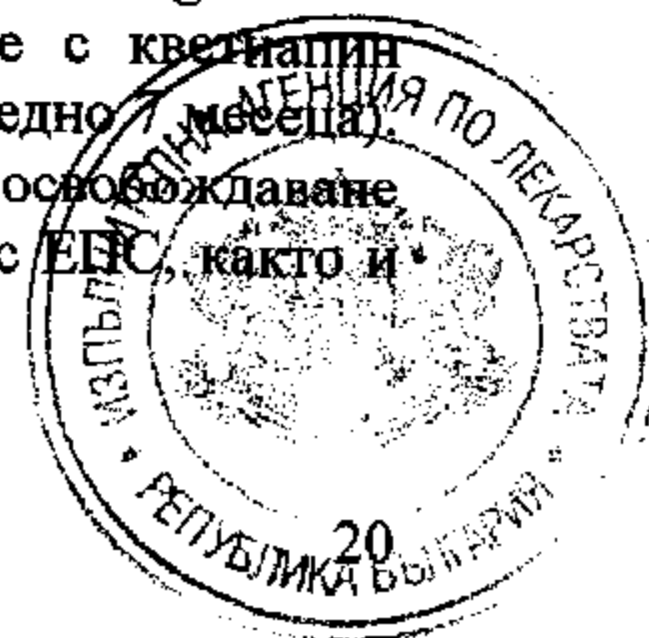
Шизофрения

Ефикасността на кветиапин таблетки с удължено освобождаване за лечение на шизофрения е демонстрирана в едно 6-седмично плацебо-контролирано проучване при пациенти, покриващи DSM-IV критериите за шизофрения, както и в едно активно-контролирано проучване с преминаване от кветиапин с незабавно освобождаване на Кветиапин таблетки с удължено освобождаване при амбулаторни пациенти със стабилна шизофрения.

Първичният проследяван показател в плацебо-контролираното проучване е промяната в общия скор по PANSS между изходната и окончателната оценка. В сравнение с плацебо, Кветиапин таблетки с удължено освобождаване 400 mg/дневно, 600 mg/дневно и 800 mg/дневно са свързани със статистически значимо подобрене по отношение на психотичните симптоми. Ефекта на дозите от 600 mg и 800 mg е по-голям, отколкото на дозата от 400 mg.

В 6-седмично активно-контролирано проучване със смяна на лекарствата първичният проследяван показател е процентът пациенти, при които се установява липса на ефикасност, т.е. които спират проучваното лечение поради липса на ефикасност, или чийто общ скор по PANSS се повишава с 20% или повече от рандомизирането, до която и да е визита. При пациентите, стабилизиращи с кветиапин с незабавно освобождаване в доза от 400 mg до 800 mg, ефектът се задържа и след преминаването на еквивалентна дневна доза Кветиапин с удължено освобождаване, приемана еднократно дневно.

В дългосрочно проучване за лечение на стабилна шизофрения при пациенти, които са били на поддържащо лечение с кветиапин таблетки с удължено освобождаване в продължение на 16 седмици, той показва по-висока ефикасност от плацебо по отношение на профилактиката на рецидив. Изчисленият риск от рецидив след 6-месечно лечение е 14,3% в терапевтичната група на кветиапин таблетки с удължено освобождаване и 68,2% в групата на плацебо. Средната доза е 669 mg. Няма допълнителни касаещи безопасността резултати, свързани с лечение с кветиапин таблетка с удължено освобождаване с продължителност до 9 месеца (средно 7 месеца). В частност при дългосрочно лечение с кветиапин таблетки с удължено освобождаване честотата на съобщенията за нежелани лекарствени реакции, свързани с ЕПС, както и за повишаване на теллото, не се увеличават.



Биполярно разстройство

В две проучвания на монотерапия за лечение на умерени до тежки манийни епизоди, кветиапин показва превъзходство пред плацебо по отношение на редуцията на манийните симптоми на 3-ата и 12-ата седмица. Ефикасността на кветиапин таблетки с удължено освобождаване е демонстрирана и чрез значимото превъзходство пред плацебо в едно допълнително 3-седмично проучване. Дозировката на кветиапин таблетки с удължено освобождаване е в интервала 400 до 800 mg/дневно, като средната му доза е приблизително 600 mg/дневно. Данните за ефекта на 3-а и 6-а седмица от приложението на кветиапин в комбинация с дивалпроекс или литий при тежки манийни епизоди са ограничени; комбинираната терапия обаче се понася добре. Данните показват адитивен ефект на седмица 3. Второ проучване не показва адитивен ефект на седмица 6.

В клинично проучване при пациенти с депресивни епизоди на биполярно разстройство тип I или II, приложението на кветиапин таблетки с удължено освобождаване от 300 mg/дневно показва превъзходство по отношение на ефикасността пред плацебо, оценено чрез редуцията на общия скор по MADRS.

В 4 допълнителни клинични проучвания на кветиапин с продължителност от 8 седмици при пациенти с умерени до тежки депресивни епизоди на биполярно разстройство тип I или II, кветиапин таблетки с незабавно освобождаване в доза 300 mg и 600 mg показва значимо превъзходство пред плацебо по отношение на лечение на пациентите, преценено чрез съответните проследявани показатели: средно подобрение по MADRS и отговор, дефиниран като подобрение с поне 50% на общия скор по MADRS в сравнение с изходния. Между пациентите, лекувани с 300 mg и с 600 mg кветиапин таблетки с незабавно освобождаване, няма разлика по отношение на величината на ефекта.

Фазата на удължаване на тези две проучвания показва, че дългосрочното лечение на пациентите, отговорили на лечението с кветиапин таблетки с незабавно освобождаване в доза 300 или 600 mg, е с по-висока ефикасност от приема на плацебо по отношение на симптомите на депресия, но не и по отношение на манийните симптоми.

В две проучвания за профилактика на рецидив, оценяващи приложението на кветиапин в комбинация с тимостабилизатор при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди, комбинацията с кветиапин показва предимство пред монотерапията с тимостабилизатор по отношение на удължаването на времето до рецидив на разстройството на настроението (маниен, смесен или депресивен). Кветиапин е прилаган два пъти дневно в обща доза 400 до 800 mg дневно в комбинация с литий или валпроат.

В 6-седмично рандомизирано проучване на литий и кветиапин таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо и кветиапин таблетки с удължено освобождаване кветиапин при възрастни пациенти с остра мания, разликата в средното подобрение по YMRS между допълнителната група на лечение с литий и допълнителната група на лечение с плацебо е била 2,8 точки, а разликата в % повлияващи се (определени като 50% подобрение спрямо изходното ниво по YMRS) е 11% (79% в допълнителната група на лечение с литий спрямо 68% при допълнителната група на лечение с плацебо).

В едно дългосрочно проучване (до 2-годишно лечение), оценяващо профилактиката на рецидив при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди, кветиапин показва превъзходство пред плацебо по отношение на удължаването на времето до рецидив на разстройството на настроението (маниен, смесен или депресивен) при пациенти с биполярно разстройство тип I. В това проучване броят пациенти с епизод на разстройство на настроението е съответно 91 (22,5%) в групата на кветиапин, 208



(51,5%) в групата на плацебо и 95 (26,1%) в групата на лечение с литий. При отговорилите на лечението с кветиапин, резултатите от сравнението между продължаването на лечението с кветиапин с преминаването към лечение с литий показват, че преминаването към лечение с литий изглежда не е свързано с удължаване на времето до рецидив на разстройството на настроението.

Тежки депресивни епизоди при ТДР

В две краткосрочни проучвания (6-седмични) са включени пациенти, показали недостатъчен отговор към поне един антидепресант. Кветиапин таблетки с удължено в дози от 150 mg и 300 mg дневно, даван като допълнение към текущото лечение с антидепресант (амитриптилин, бупропион, циталопрам, дулоксетин, есциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин или венлафаксин), показва предимство пред монотерапията с антидепресант по отношение на намаляването на депресивните симптоми, оценени по подобрението в общия скор по MADRS (средна промяна в сравнение с плацебо 2-3,3 точки).

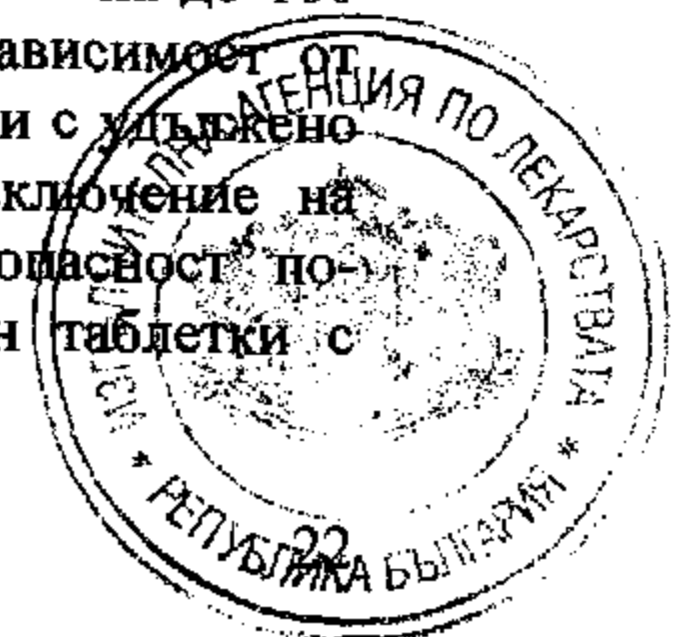
Дългосрочната ефикасност и безопасност при пациенти с ТДР не са оценявани като допълнителна терапия, но дългосрочната ефикасност и безопасност при възрастни пациенти са оценявани като монотерапията (вижте по-долу).

Следните проучвания са правени с кветиапин таблетки с удължено освобождаване като монотерапия, обаче кветиапин таблетки с удължено освобождаване е показан само като допълнение към провежданата терапия.

В три от общо четири краткосрочни проучвания (до 8 седмици) на монотерапия при пациенти с тежко депресивно разстройство, кветиапин таблетки с удължено освобождаване 50 mg, 150 mg и 300 mg/дневно показва превъзходство в ефикасността пред плацебо по отношение на потискане на симптомите на депресия, оценени по подобрението в общия скор по Скалата на Montgomery-Asberg за оценка на депресията (MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) (средна промяна в сравнение с плацебо 2-4 точки).

В проучване на монотерапия за профилактика на рецидив, пациенти с депресивни епизоди, стабилизирани чрез открит прием на кветиапин таблетки с удължено освобождаване в продължение на поне 12 седмици, са рандомизирани в продължение на до 52 седмици да приемат или кветиапин таблетки с удължено освобождаване еднократно дневно, или плацебо. Средната доза на кветиапин таблетки с удължено освобождаване през фазата на рандомизация е 177 mg/дневно. Честотата на рецидив е 14.2 % за кветиапин таблетки с удължено освобождаване и 34.4 % за пациенти, лекувани с плацебо.

В краткосрочно (9-седмично) проучване при пациенти в старческа възраст без деменция (на възраст от 66 до 89 години) с тежко депресивно разстройство, кветиапин таблетки с удължено освобождаване, дозирани гъвкаво – от 50 mg до 300 mg/дневно, показва превъзходство в ефикасността пред плацебо по отношение на намаляването на симптомите на депресия, оценени по подобрението на общия скор по MADRS (средна промяна в сравнение с плацебо -7,54). В това проучване пациентите, рандомизирани да получават кветиапин таблетки с удължено освобождаване, са били на доза 50 mg/дневно от 1-ви до 3-ти ден, след което е можело дозата да бъде повишена до 100 mg/дневно в ден 4, 150 mg/дневно в ден 8 и до 300 mg/дневно в зависимост от клиничния отговор и поносимостта. Средната доза на кветиапин таблетки с удължено освобождаване през фазата на рандомизация е 160 mg/дневно. С изключение на развитието на екстрапирамидни симптоми (вж. точка 4.8 и „Клинична безопасност“ по-долу), при пациенти в старческа възраст поносимостта на кветиапин таблетки с



удължено освобождаване еднократно дневно е сравнима с тази при възрастни (от 18 до 65 години). Делът на рандомизираните пациенти на възраст над 75 години е 19%.

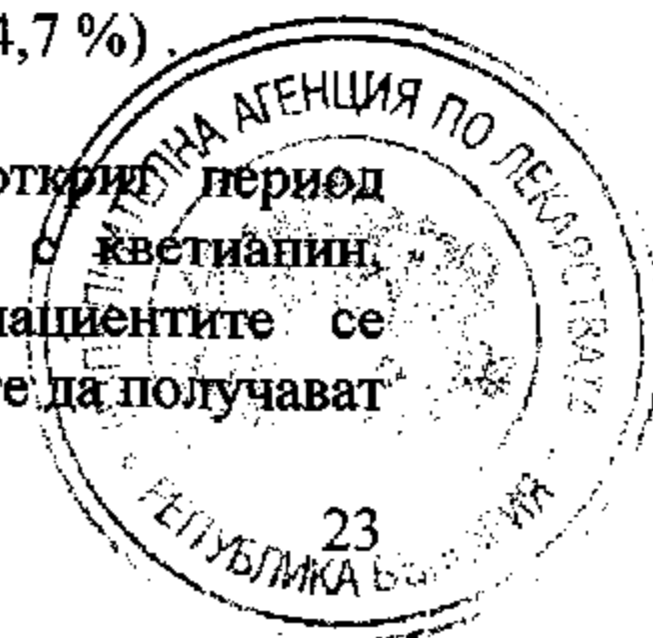
Клинична безопасност

В краткосрочните, плацебо-контролирани клинични проучвания при шизофрения и биполарна мания общата честота на екстрапирамидните симптоми е 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). При лекуваните с кветиапин участници в краткосрочните плацебо-контролирани клинични изпитвания при ТДР и биполарно депресивно разстройство е установена по-висока честота на развитие на екстрапирамидни симптоми в сравнение с получаващите плацебо. В краткосрочните, плацебо-контролирани клинични проучвания за лечение на биполарна депресия, общата честота на екстрапирамидните симптоми е 8,9% за кветиапин в сравнение с 3,8% за плацебо. В краткосрочните, плацебо-контролирани клинични проучвания за монотерапия на тежко депресивно разстройство, общата честота на екстрапирамидните симптоми е 5,4% за кветиапин таблетки с удължено освобождаване и 3,2% за плацебо. В краткосрочните, плацебо-контролирани клинични проучвания за 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. Общо за биполарна депресия и ТДР, честотата на развитие на отделните нежелани реакции (напр. акатизия, екстрапирамидни нарушения, тремор, дискинезия, дистония, безпокойство, мускулни контракции неволни, психомоторна възбуда и мускулна ригидност) не надвишава 4% в която и да е терапевтична група.

В краткосрочни плацебо-контролирани проучвания (50 mg/дневно до 800 mg/дневно) на прием на фиксирана доза (от 3- до 8-седмични), средното увеличаване на телесното тегло при лекуваните с кветиапин пациенти варира от 0,8 kg при дозировка 50 mg дневно до 1,4 kg при дозировка 600 mg дневно (с по-малко увеличаване на телесното тегло при доза 800 mg дневно), докато при пациентите, получаващите плацебо е 0,2 kg. Процентът от лекуваните с кветиапин пациенти, чието телесно тегло се е увеличило с $\geq 7\%$, варира от 5,3% при дозировка 50 mg дневно до 15,5% при дозировка 400 mg дневно (с по-малко увеличаване на телесното тегло при доза 600 mg и 800 mg дневно), докато при приемалите плацебо пациенти този процент е 3,7%.

Шест седмично рандомизирано проучване на литий и кветиапин таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо и кветиапин таблетки с удължено освобождаване при възрастни пациенти с остра мания показва, че комбинацията от кветиапин таблетки с удължено освобождаване и литий води до повече нежелани събития (63% спрямо 48% при кветиапин таблетки с удължено освобождаване в комбинация с плацебо). Резултатите за безопасност показват по-висока честота на екстрапирамидни симптоми, съобщени при 16,8% от пациентите в допълнителната група на лечение с литий и 6,6% в допълнителната група на лечение с плацебо, повечето от които се изразяват в треперене, съобщено при 15,6% от пациентите в допълнителната група на лечение с литий и 4,9% в допълнителната група на лечение с плацебо. Честотата на сънливост е по-висока в допълнителната група на лечение с кветиапин таблетки с удължено освобождаване в комбинация с литий (12,7%) в сравнение с допълнителната група на лечение с кветиапин таблетките с удължено освобождаване в комбинация с плацебо (5,5%). Освен това при по-висок процент пациенти, лекувани в допълнителната група на лечение с литий (8,0%), се наблюдава наддаване на тегло (7%) в края на лечението, в сравнение с пациентите в допълнителната група на лечение с плацебо (4,7%).

По-дългосрочните проучвания за профилактика на рецидив са с открит период (вариращ от 4 до 36 седмици), през който пациентите се лекуват с кветиапин, последван от рандомизиран период на отнемане, през който пациентите се рандомизират да получават кветиапин или плацебо. При рандомизираните да получават



кветиапин пациенти средното увеличаване на телесното тегло през открития период е с 2,56 kg, а средното увеличаване на телесното тегло до 48-ата седмица от рандомизирания период е с 3,22 kg в сравнение с откритата изходна стойност. При рандомизираните да получават плацебо пациенти средното увеличаване на телесното тегло през открития период е с 2,39 kg, а средното увеличаване на телесното тегло до 48-ата седмица от рандомизирания период е с 0,89 kg в сравнение с откритата изходна стойност.

В плацебо-контролираните проучвания при пациенти в старческа възраст със свързана с деменция психоза, честотата на мозъчно-съдовите нежелани реакции на 100 пациентогодини не е по-висока при лекуваните с кветиапин пациенти, отколкото при получаващите плацебо пациенти.

В плацебо-контролирани проучвания 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 1,72% при лекуваните с кветиапин пациенти и 0,73% при получаващите плацебо пациенти. Във всички клинични проучвания (плацебо-контролирани, открити, с активно-контролирани, при пациенти с изходен неутрофилен брой $\geq 1,5 \times 10^9/l$) честотата на поне едно установяване на неутрофилен брой $< 0,5 \times 10^9/l$ е 0,21% при лекуваните с кветиапин пациенти и 0% в получаващите плацебо пациенти, а честотата $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ е 0,75% при лекуваните с кветиапин пациенти и 0,11% при получаващите плацебо пациенти.

Лечението с кветиапин е свързано с дозо-зависимо намаление на нивата на тироидните хормони. Честотата на промените в TSH е 3,2% за кветиапин в сравнение с 2,7% за плацебо. Честотата на реципрочните, клинично значими промени на T3, на T4, така и TSH в тези изпитвания са редки, и наблюдаваните промени в нивата на тироидните хормони не са свързани с клиничните симптоми на хипотиреоидизъм. Намалването на общия и свободния T4 е максимално в първите шест седмици от лечението с кветиапин, без по-нататъшно намаляване по време на дългосрочно лечение. При около 2/3 от всички случаи, прекратяване на лечението с кветиапин е свързано с промяна на ефектите върху общия и свободен T4, независимо от продължителността на лечението.

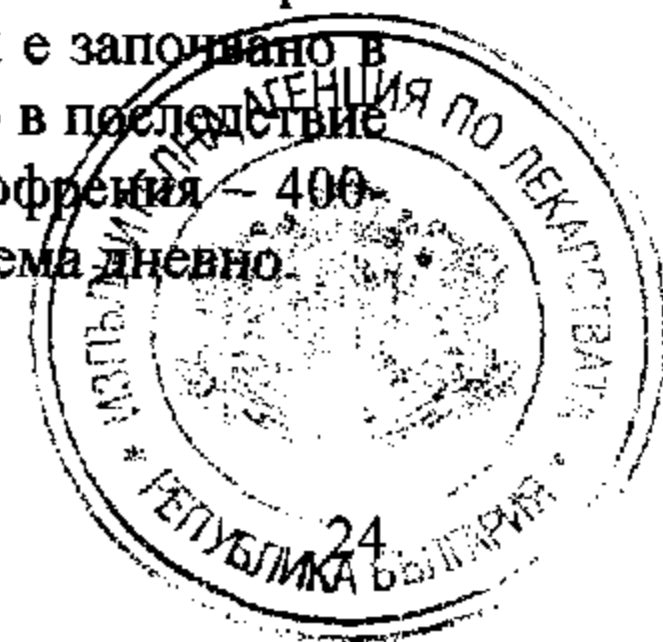
Катаракта/потъмняване на лещата

В клинично проучване за оценяване 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 по-голям при кветиапин (4%), в сравнение с рисперидон (10%), за пациенти, подложени поне на 21 месеца.

Педнатрична популация

Клинична ефикасност

Ефикасността и безопасността на кветиапин са проучени в 3-седмично плацебо-контролирано проучване за лечение на мания (n= 284 пациента от САЩ на възраст от 10 до 17 год.). Около 45% от пациентите от тази популация са с допълнителна диагноза ХРДВ (хиперактивно разстройство с дефицит във вниманието). В допълнение е проведено и 6-седмично плацебо-контролирано проучване за лечение на шизофрения (n=222 пациента на възраст 13-17 години). Пациентите с известна липса на отговор на кветиапин са изключени и от двете проучвания. Лечението с кветиапин е започнато в доза 50 mg/дневно с повишаване през втория ден до 100 mg/дневно, като в последствие дозата се титрира до таргетната доза (мания – 400-600 mg/дневно; шизофрения – 400-800 mg/дневно) на стъпки от по 100 mg/дневно, разделени на 2 или 3 приема дневно.



В проучването за лечение на манийни разстройства разликата в средната промяна в сравнение с изходната стойност на най-малките квадрати на общия сбор по скалата на Йънг за оценка на манийните разстройства (YMRS, Young Mania Rating Scale) (активни минус плацебо) е -5,21 за кветиапин таблетки 400 mg/дневно и -6,56 за кветиапин таблетки 600 mg/дневно. Отговорът (подобрене по YMRS \geq 50%) е 64% в рамото на кветиапин таблетки 400 mg/дневно, 58% в рамото на 600 mg/дневно и 37% в рамото на плацебо.

В проучването за лечение на шизофрения разликата в средната промяна в сравнение с изходната стойност на най-малките квадрати на общия сбор по Скалата за позитивни и негативни синдроми (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) (активни минус плацебо) е -8,16 за кветиапин таблетка 400 mg/дневно и -9,29 за кветиапин mg/дневно. Нито ниската доза (400 mg/дневно), нито високата доза (800 mg/дневно) кветиапин има предимство пред плацебо по отношение на процента пациенти, при които се постига отговор, дефиниран като понижаване с \geq 30% на общия скор по PANSS в сравнение с изходната стойност. И при манийни разстройства, и при шизофрения, по-високите дози дават по-ниска честота на отговор.

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

В тази възрастова група няма данни за задържането на ефекта или профилактиката на рецидив.

Клинична безопасност

В краткосрочните педиатрични изпитвания с кветиапин, както е описано по-горе, честотата на EPS 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 биполарна мания и 1,1% спрямо 0% при изпитването, свързано с биполарна 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 биполарна мания и 13,7% спрямо 6,8% при изпитването, свързано с биполарна 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 биполарна мания и 1,1% спрямо 0% при изпитването, свързано с биполарна депресия. По време на удължената след провеждане на лечението последваща фаза на изпитването, свързано с биполарна 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, осигури допълнителни данни за безопасността. 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. Точки 4.4 и 4.8).

По отношение на увеличаване на теглото, когато коригирате нормалното нарастване 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 най-малко 26 седмици, отговарят на този критерий.



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорален прием кветиапин се абсорбира добре. Пикови концентрации на кветиапин и норкветиапин се постигат приблизително 6 часа след приема на кветиапин таблетки с удължено освобождаване (T_{max}). Равновесните пикови моларни концентрации на активния метаболит норкветиапин са 35% от тези на кветиапин.

При дози до 800 mg еднократно дневно фармакокинетиката на кветиапин и норкветиапин е линейна и дозозависима. Когато кветиапин таблетки с удължено освобождаване, прилаган еднократно дневно е сравнен със същата обща дневна доза кветиапин фумарат с незабавно освобождаване (кветиапин с незабавно освобождаване), приложен два пъти дневно, площите под кривите на плазмените концентрации като функция на времето (AUC) са еквивалентни, но максималната плазмена концентрация (C_{max}) в равновесно състояние е по-ниска с 13%. Сравнението между кветиапин таблетки с удължено освобождаване с кветиапин с незабавно освобождаване показва, че AUC на метаболита норкветиапин е по-ниска с 18%.

Проучване, изследващо влиянието на приема на храна върху бионаличността на кветиапин показва, че богатата на мазнини храна предизвиква статистически значимо повишаване на C_{max} и AUC на кветиапин таблетки с удължено освобождаване – съответно с приблизително 50% и 20%. Не може да се изключи вероятността влиянието на богатата на мазнини храна върху продукта да е още по-изразено. За сравнение леката храна не оказва значим ефект върху C_{max} или AUC на кветиапин. Препоръчва се Кветиапин таблетки с удължено освобождаване да се приема веднъж дневно на гладно.

Разпределение

Кветиапин се свързва с плазмените протеини в приблизително 83%.

Биотрансформация

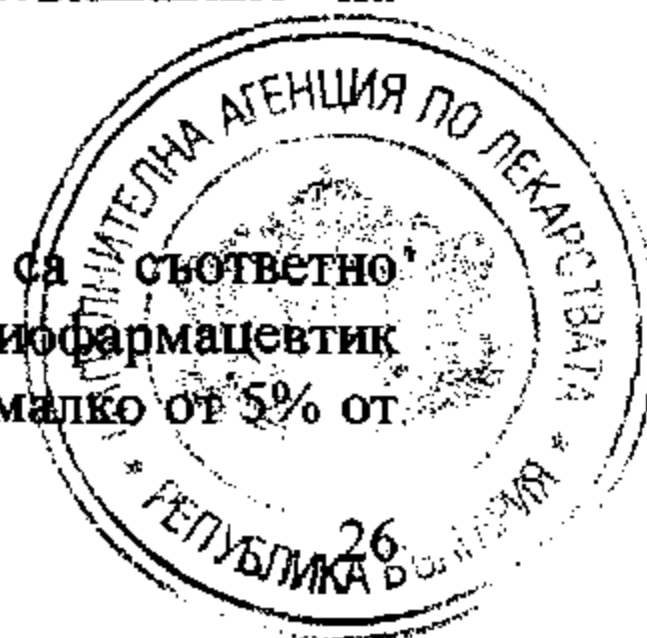
Кветиапин се метаболизира интензивно в черния дроб, като след прием на маркиран с радиофармацевтик кветиапин, изходното вещество допринася с по-малко от 5% за непроменения лекарствен продукт, който се открива в урината и изпражненията.

Изследванията *in vitro* показват, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин. Норкветиапин се образува и елиминира основно под действието на CYP3A4.

За кветиапин и няколко други негови метаболити (включително норкветиапин) е открито, че са слаби инхибитори на дейностите на човешкия цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A при *in vitro*. *In vitro* инхибиране на CYP се наблюдава само в концентрации, които са приблизително 5 до 50 пъти по-високи от установяваните в дозовия интервал 300 до 800 mg/дневно при хора. Въз основа на тези резултати *in vitro* може да се предположи, че е малко вероятно едновременното приложение на кветиапин с други медикаменти да причини клинично значимо инхибиране на цитохром P450 медирания метаболизъм на другия медикамент. Резултатите от изследванията при животни показват, че изглежда кветиапин може да индуцира ензимите на цитохром P450. В специфично проучване за взаимодействия при пациенти с психози обаче, след прием на кветиапин не е наблюдавано повишаване на активността на цитохром P450.

Елиминиране

Елиминационните полуживоти на кветиапин и норкветиапин са съответно приблизително 7 и 12 часа. Приблизително 73% от маркирания с радиофармацевтик медикамент се екскретира с урината, а 21% - с изпражненията, като по-малко от 5% от



общата радиоактивност се дължи на непроменения лекарствен продукт. Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активния плазмен метаболит при хора – норкветиапин, се екскретира в урината в <5%.

Специални популации

Пол

Фармакокинетиката на кветиапин не се различава при мъже и жени.

Пациенти в старческа възраст

Средният клирънс на кветиапин при пациенти в старческа възраст е по-нисък с приблизително 30 до 50% от наблюдавания при хора на възраст от 18 до 56 години.

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min/1,73 m²) средният плазмен клирънс на кветиапин е по-нисък с приблизително 25%, но отделните показатели на клирънса са в рамките на нормата за здрави хора.

Чернодробно увреждане

При пациенти с известна чернодробна недостатъчност (стабилна алкохолна цирроза) средният плазмен клирънс на кветиапин е по-нисък с приблизително 25%. Понеже кветиапин се метаболизира интензивно в черния дроб, при пациенти с чернодробно увреждане се очаква плазмените му нива да са повишени. При тези пациенти може да е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Проби за фармакокинетични изследвания са взети от 9 деца на възраст 10-12 години и 12 юноши на стабилно лечение с 400 mg кветиапин два пъти дневно. В равновесно състояние коригираните спрямо дозата плазмени концентрации на изходната съставка – кветиапин, са най-общо сходни при деца и юноши (на възраст от 10 до 17 години) и възрастни, макар че при деца *Stax* е в горната граница на наблюдавания при възрастни обхват. AUC и *Stax* на активния метаболит, норкветиапин, са по-високи, отколкото при възрастни – приблизително със съответно 62% и 49% при деца (на възраст от 10 до 12) и приблизително със съответно 28% и 14% при юноши (на възраст от 13 до 17 години).

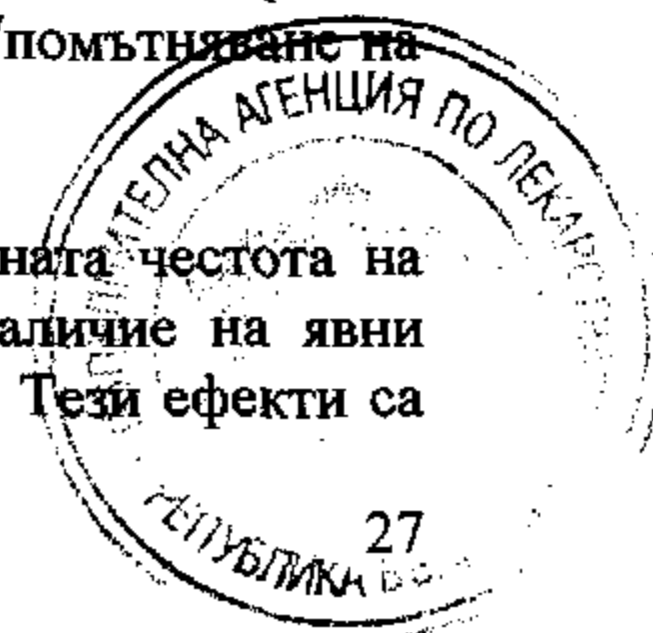
Няма налична информация за Кветиапин таблетки с удължено освобождаване при деца и юноши.

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 *supraorbitalis* - хипертрофия на фоликуларните клетки, понижаване на плазмените T₃ нива, понижаване на концентрацията на хемоглобина и броя на червени и бели кръвни клетки; при кучета - помътняване на лещата и катаракта. (За катаракта/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 на таблетката

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Натриев хлорид

Повидон К30

Целулоза, микрокристална силикализирана (силициев диоксид и целулоза, микрокристална)

Талк

Магнезиев стеарат

Обвивка

Състав на Опадрай II 85F540003, розов

Поливинилов алкохол

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 3350 (E1521)

Талк

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение

6.5 Данни за опаковката

Кветиапин Акорд таблетки с удължено освобождаване 50 mg са опаковани в PVC/PVDC-Al блистери или OPA/Al/PVC - Al блистери.

Опаковки по 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 и 100 таблетки, поставени в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



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. № 20130346

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

Дата на първо разрешаване: 22.10.2013 г.
Дата на последно подновяване: 20.11.2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2021 г.

