

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <i>200 22502/23/24/25</i>
Разрешение № <i>26/12/17/16-5872-5</i>
Одобрение № <i>31-03-2022</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

БРЕВЕНОКС 25 mg филмирани таблетки
BREVENOX 25 mg film-coated tablets

БРЕВЕНОКС 100 mg филмирани таблетки
BREVENOX 100 mg film-coated tablets

БРЕВЕНОКС 150 mg филмирани таблетки
BREVENOX 150 mg film-coated tablets

БРЕВЕНОКС 200 mg филмирани таблетки
BREVENOX 200 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

БРЕВЕНОКС 25 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg кветиапин (quetiapine) под формата на кветиапин фумарат (quetiapine fumarate).

Помощни вещества с известно действие:
Всяка таблетка съдържа 0,95 mg лактоза.

БРЕВЕНОКС 100 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg кветиапин (quetiapine) под формата на кветиапин фумарат (quetiapine fumarate).

Помощни вещества с известно действие:
Всяка таблетка съдържа 3,8 mg лактоза.

БРЕВЕНОКС 150 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg кветиапин (quetiapine) под формата на кветиапин фумарат (quetiapine fumarate).

Помощни вещества с известно действие:
Всяка таблетка съдържа 5,7 mg лактоза.

БРЕВЕНОКС 200 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg кветиапин (quetiapine) под формата на кветиапин фумарат (quetiapine fumarate).

Помощни вещества с известно действие:
Всяка таблетка съдържа 7,6 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

БРЕВЕНОКС 25 mg филмирани таблетки:



Кръгли, биконвексни филмирани таблетки с прасковен цвят.

БРЕВЕНОКС 100 mg филмирани таблетки:

Кръгли, жълти, биконвексни филмирани таблетки с делителна черта от едната страна*.

БРЕВЕНОКС 150 mg филмирани таблетки:

Кръгли, бледо жълти, биконвексни филмирани таблетки.

БРЕВЕНОКС 200 mg филмирани таблетки:

Кръгли, бели, биконвексни филмирани таблетки.

*Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бревенокс 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 от лечение с кветиапин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За всяко показание има различна схема на дозиране. Затова пациентите трябва да имат ясна информация за подходящата доза за тяхното състояние.

Възрастни:

За лечение на шизофрения:

За лечение на шизофрения, Бревенокс трябва да се приема два пъти дневно. Общата дневна доза за първите четири дни от лечението е 50 mg (ден 1-ви), 100 mg (ден 2-ри), 200 mg (ден 3-ти) и 300 mg (ден 4-ти).

След четвъртия ден нататък дозата трябва да бъде титрирана до обичайна ефективна доза от 300 mg до 450 mg дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент, дозата може да се коригира в границите от 150 mg до 750 mg дневно.

За лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство

За лечение на манийни епизоди, свързани с биполарно разстройство, Бревенокс трябва да се прилага два пъти дневно. Общата дневна доза за първите четири дни от терапията е 100 mg (ден 1-ви), 200 mg (ден 2-ри), 300 mg (ден 3-ти) и 400 mg (ден 4-ти). Последващо коригиране на дозата до 800 mg на ден към ден 6 трябва да се извършва с повишения не по-големи от 200 mg на ден.

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

За лечение на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство



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

За предотвратяване на рецидив при биполярно разстройство

За предотвратяване на рецидив на манийни, смесени или депресивни епизоди при биполярно разстройство, пациентите, които са отговорили на лечение с кветиапин за интензивно лечение на биполярно разстройство трябва да продължат терапията със същата доза. Дозата може да бъде коригирана в зависимост от клиничния отговор на отделния пациент в диапазон от 300 до 800 mg, приемани два пъти дневно. Важно е да се знае, че най-ниската ефективна доза се използва за поддържащо лечение.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Както при другите антипсихотици, БРЕВЕНОКС трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст, особено в началния период на дозиране.

Може да се наложи скоростта на титриране на дозата да бъде по-бавна, а дневната терапевтична доза да бъде по-ниска, отколкото прилаганата при по-млади пациенти, в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент. Средният плазмен клирънс на кветиапин е намален с 30% - 50 % при лица в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти.

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

Педиатрична популация

Кветиапин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години поради липса на данни, подкрепящи използването му при тази възрастова група. Наличното доказателство от плацебо-контролираното клинично проучване е представено в раздели 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

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

Начин на приложение

За перорално приложение.

Бревенокс може да се приема с или без храна.

4.3 Противопоказания

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

Едновременно приложение на инхибитори на цитохром Р 450 3А4, каквито са НВУ инхибитори, азоловите антимикотици, еритромицин, кларитромицин и нефазолон е противопоказано (виж точка 4.5).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като кветиапин има няколко показания, профилът на безопасност трябва да се оценява според индивидуалната диагноза на пациента и прилаганата доза.

Педиатрична популация

Кветиапин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст, поради недостатъчно данни, подкрепящи използването му в тази възрастова група. Клиничните проучвания с кветиапин сочат, че в допълнение на познатия профил на безопасност при възрастни (вж точка 4.8), определени нежелани реакции настъпват с по-висока честота при деца и юноши в сравнение с тази при възрастни (повишен апетит, повишен серумен пролактин, повръщане, ринит и синкоп) или може да има различни усложнения при деца и юноши (екстрапирамидни симптоми и раздразнителност), като е била установена и една нежелана реакция, която не е наблюдавана при проучвания при възрастни (повишено артериално налягане). Наблюдавани са промени в показателите за функцията на щитовидната жлеза при деца и юноши.

Освен това, дългосрочните последствия върху растежа и съзряването при лечение с кветиапин, не са проучвани за период по-дълъг от 26 седмици. Не са известни дългосрочните последствия върху когнитивното и поведенческо развитие.

При плацебо контролирани клинични проучвания с деца и юноши, кветиапин се свързва с повишена честота на екстрапирамидни симптоми, в сравнение с плацебо при пациенти, лекувани от шизофрения, биполярна мания и биполярна депресия (вж. точка 4.8).

Суицидни мисли или влошаване на клиничното състояние

Депресията при биполярно разстройство се свързва с повишен риск от суицидни мисли, мисли за самонараняване и самоубийство (суицидно-свързани събития). Този риск продължава до настъпването на значима ремисия. Тъй като в първите няколко седмици от инициране на лечението може да не настъпи подобрение, пациентите трябва да са под постоянно наблюдение до настъпване на подобрение. Общият клиничен опит показва, че рискът от самоубийство може да бъде по-висок през ранните етапи на възстановяване.

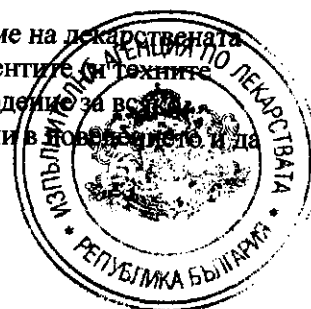
Лекарите трябва да имат предвид потенциалния риск от суицидно-свързани събития след внезапно спиране на лечението с кветиапин, поради добре познатите рискови фактори при лечение на тази болест.

Другите психични състояния, за които кветиапин се предписва, също могат да бъдат свързани с висок риск от суицидно-свързани събития. Също така тези състояния могат да настъпят едновременно с големи депресивни епизоди. Такива предпазни мерки се прилагат при пациенти, лекувани за големи депресивни епизоди. Същите предпазни мерки са наблюдавани, когато се лекуват пациенти с други психични нарушения.

Пациенти с анамнеза за суицидно-свързани събития или такива показали суицидна идеация в значима степен преди началото на лечението са с по-висок риск от суицидни мисли и суицидни намерения и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението.

Мета анализ на плацебо контролирани клинични проучвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични нарушения са показали повишен риск от суицидно поведение с антидепресанти, в сравнение с плацебо при пациенти под 25 години.

Внимателно наблюдение трябва да има при пациенти с висок риск по време на лекарствената терапия, особено в началото на лечението и след промени в дозата. Пациентите (включително болногледачи) трябва да бъдат предупредени за необходимостта от наблюдение за всички клинично влошаване, суицидни мисли и поведение, необикновени промени в поведението и да потърсят лекарски съвет веднага щом забележат такива симптоми.



В краткосрочни плацебо контролирани клинични проучвания на пациенти с големи депресивни епизоди при биполарно разстройство се наблюдава по-висок риск от суицидно-свързани събития при по-млади пациенти (под 25 годишна възраст), които са лекувани с кветиапин, в сравнение с тези, лекувани с плацебо (3,0% срещу 0%). Ретроспективно популационно проучване с кветиапин при пациенти с големи депресивни епизоди е показало повишен риск от самонараняване и суицидно поведение при пациенти на възраст между 25 и 64 години без анамнеза за прояви на самонараняване по време на едновременно лечение с кветиапин и други антидепресанти.

Метаболитен риск

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

Екстрапирамидни симптоми

При плацебо контролирани клинични проучвания кветиапин се свързва с увеличена честота от екстрапирамидни симптоми (ЕПС) в сравнение с тази на плацебо при пациенти, лекувани за големи депресивни епизоди при биполарно разстройство (виж точка 4.8 и 5.1).

Употребата на кветиапин се свързва с развитие на акатизия, характеризираща се с относително неприятно или тежко безпокойство и необходимост за движение, понякога съпроводена с неспособност за стоене прав или седнал. Това е по-вероятно да възникне през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развиват такива симптоми, не се препоръчва повишаване на дозата.

Тардивна дискинезия

Ако се появят признаци или симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на кветиапин. Симптомите на тардивна дискинезия може да се влошат или дори да се появят след прекъсване на лечението (виж точка 4.8).

Сънливост и замайване

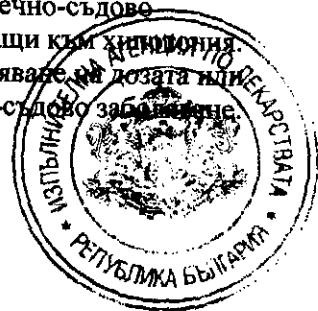
Лечението с кветиапин е свързано със сънливост и свързани симптоми, като напр. седация (вж. точка 4.8). В клиничните изпитвания с лечение на пациенти с биполарна депресия началото обикновено е през първите 3 дни на лечение и те са предимно с лека до умерена интензивност. При пациентите, получили силна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

Ортостатична хипотония

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

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

Синдром на сънна апнея



Лечението с кветиапин се свързва със синдром на сънна апнея. Кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат едновременно депресанти на централната нервна система и които имат анамнеза за сънна апнея или при тях има повишен риск от развитие на сънна апнея, каквито са например пациентите с наднормено тегло/затлъстяване, или мъже.

Гърчове

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

Невролептичен малигнен синдром

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

Тежка неутропения и агранулоцитоза:

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

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

Пациентите трябва да се съветват незабавно да съобщават за появата на признаци/симптоми, съответстващи на агранулоцитоза или инфекция (напр. повишена температура, слабост, летаргия, или възпалено гърло), по всяко време в хода на лечението 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, активния метаболит на кветиапин, проявява умерен до силно изразен афинитет към някои субтипове на мускариновите рецептори. Това води до нежелани лекарствени реакции, в резултат на антихолинергичните ефекти при прилагане на кветиапин в препоръчаните дози, когато се прилага едновременно с други лекарства с антихолинергични ефекти или при предозирание. Кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат лекарства с изразени антихолинергични (мускаринови) ефекти. Кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, с настояща диагноза или предишна анамнеза за ретенция на урина, клинично значима хипертрофия на простатата, обструкция на червата или свързани състояния, повишено вътреочно налягане или тежкия тип глаукома (вж. точка 4.5, 4.8, 5.1 и 4.9).

Взаимодействия

Виж точка 4.5



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

Телесно тегло

При лекувани с кветиапин пациенти има съобщения за повишаване на телесното тегло, като поведението спрямо това повишаване трябва да е според клиничните ръководства за антипсихотично лечение (виж точка 4.8 и 5.1).

Хипергликемия

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

Липиди

По време на клинични изпитвания с кветиапин се наблюдава увеличение на триглицеридите, LDL –холестерола и общия холестерол и понижение на HDL холестерол (виж точка 4.8). Липидните промени трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Удължаване на QT интервала:

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

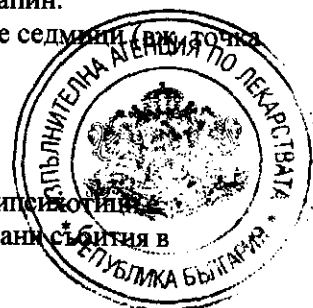
Реакции на отнемане

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

Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция

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

В рандомизираните плацебо-контролирани изпитвания с някои атипични антипсихотици наблюдаван приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани събития в



популацията с деменция. Механизмът на този повишен риск не е известен. Не може да се изключи повишен риск при други антипсихотици или други популации пациенти. Кветиапин трябва да се използва предпазливо при пациенти с рискови фактори за инсулт.

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

Пациенти в старческа възраст с болест на Паркинсон (ПБ) /Паркинсонизъм

Ретроспективно популационно проучване с кветиапин за лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство е показало повишен риск от смърт по време на прием на кветиапин при пациенти >65 години. Тази взаимна връзка не е била налице, когато пациенти с Паркинсонова болест са били отеглени от анализа. Трябва повишено внимание при предписване на кветиапин при пациенти в старческа възраст с Паркинсонова болест.

Дисфагия

Докладвано е за поява на дисфагия при лечение с кветиапин (вижте точка 4.8). Кветиапин трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с риск от развитие на 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.

Венозен тромбоемболизъм (ВТЕ)

Случаи на венозен тромбоемболизъм са докладвани при антипсихотични лекарства. Тъй като при пациенти, лекувани с антипсихотици често има налице рискови фактори за развитие на венозен тромбоемболизъм, всички тези фактори трябва да бъдат открити преди и по време на лечението с кветиапин и да бъдат взети предпазни мерки.

Панкреатит

Панкреатит е докладван в клинични проучвания и по време на постмаркетинговия опит. Между постмаркетинговите доклади, макар, че не всички случаи са смесени с рискови фактори, при много пациенти има фактори, за които е известно, че са свързани с поява на панкреатит като повишени триглицериди (вижте точка 4.4), жлъчни камъни и употреба на алкохол.

Допълнителна информация

Данните за комбинация на кветиапин и дивалпрокс или литий при умерени до тежки манични епизоди са ограничени, въпреки че комбиниранията терапия е добре толерирана (вижте точка 4.8 и 5.1). Данните показват адитивен ефект през третата седмица от лечението.

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми с галактозна непоносимост, абсолютен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна мальабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий



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

Злоупотреба и неправилна употреба

Докладвани са случаи за неправилна употреба и злоупотреба. Особено внимание трябва при предписване на кветиапин при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол и лекарствени продукти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Кветиапин трябва да се прилага внимателно при пациенти, които едновременно приемат други лекарства с антихолинергични (мускаринови ефекти) (вижте точка 4.4).

Цитохром Р 450 (СУР) 3А4 е ензим, който е отговорен за цитохром Р450 мединраният метаболизъм на кветиапин. В едно проучване за лекарствени взаимодействия на кветиапин при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (доза от 25 mg) с кетоназол, СУР3А4 инхибитор, е довело до 5-8кратно повишение на площта под кривата (AUC) на кветиапин. Въз основа на това едновременната употреба на кветиапин с СУР3А4 инхибитори е противопоказана. Също така не се препоръчва приема на кветиапин със 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 индуктор 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 на това взаимодействие, може да се стигне до по-ниски плазмени концентрации, което може да промени 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 %. Пациенти, които са лекувани с индуктори на чернодробните ензими, трябва да преминат към самостоятелно лечение с кветиапин, само ако лекуващият лекар прецени, че ползата от кветиапин надвишава риска от отстраняване на ензимния индуктор. Важно е всяка промяна на индуктора да е постепенна и ако е необходимо да се замести с не-индуктор (например натриев валпроат) (виж точка 4.4).

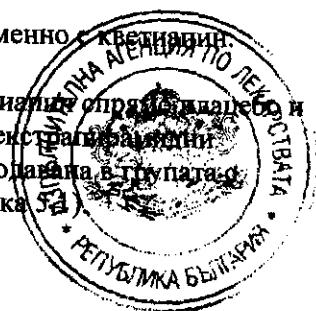
Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо от едновременното приложение на антидепресанта имипрамин (известен СУР 2D6 инхибитор) или флуоксетин (известен СУР 3А4 и СУР 2D6 инхибитор).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо при едновременното приемане с антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Едновременният прием на кветиапин и тиоризадин, обаче, предизвиква увеличение на клирънса на кветиапин с приблизително 70 %.

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

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

В едно 6-седмично рандомизирано клинично изпитване на литий и кветиапин спрямо плацебо и кветиапин при възрастни пациенти с остра мания по-висока честота на екстрапирамидни събития (по-специално тремор), сънливост и наддаване на тегло е наблюдавана в групата с добавяне на литий в сравнение с групата с добавяне на плацебо (вж. точка 5.2).



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

Не е провеждано официално проучване на взаимодействията с обичайно прилаганите сърдечно-съдови лекарствени продукти.

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Първи триместър

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

Трети триместър

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

Кърмене

Въз основа на много ограничените данни от публикувани съобщения относно екскрецията на кветиапин в кърмата, екскрецията на кветиапин в терапевтични дози изглежда малко вероятна. Поради липса на надеждни данни, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията 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

Като се имат в предвид първичните ефекти върху централната нервна система, кветиапин може да повлияе дейностите, изискващи психична концентрация. Поради това пациентите трябва да се съветват да не шофират и да не работят с машини до изясняване на индивидуалната им чувствителност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



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

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

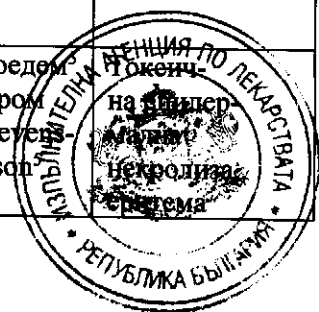
Таблица 1 НЛР, свързани с терапията с кветиапин

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

Системно-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Понижен хемоглобин ²	Левкопения ^{1,28} намален брой неутрофили повишени еозинофили ²⁷	Неутропения ¹ Тромбоцитопения, анемия, намален брой тромбоцити ¹³	Агранулоцитоза ²⁶		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност (включително алергични кожни реакции)		Анафилактична реакция ⁵	
Ендокринни нарушения		Хиперпролактинемия ¹⁵ , понижен общ T ₄ ²⁴ ; понижен свободен T ₄ ²⁴ ; понижен общ T ₃ ²⁴ ; повишен TSH ²⁴	Понижен свободен T ₃ ²⁴ ; Хипотирозидизъм ²¹ ;		Неадекватна секреция на антидиуретичен хормон	
Нарушение на метаболизма и храненето	Повишение на серумните нива на триглицеридите ^{10,30} повишение на общия холестерол (предимно LDL холестерол) ^{11,30} намаление на HDL	Повишен апетит кръвна глюкоза повишена до хипергликемични нива ^{6,30}	Хипонатриемия ¹⁹ ; захарен диабет ^{1,5} влошаване на съществуващ диабет	Метаболитен синдром ²⁹		



	холестерол ^{17,30} , наддаване на тегло ^{8,30}					
Психични нарушения		Абнормни сънища и кошмари; суицидна идеация и суицидно поведение ²¹		Сомнам- булизъм и свързани реакции като говорене на сън;		
Нарушения на нервната система	Замаяност ^{4,16} сънливост ^{2,16} главоболие екстрапира- мидни симптоми ^{1,21} ;	дизартрия	Гърчове ¹ ; синдром на неспокойните крака; късна дискинезия ^{1,5} Синкоп ^{4,16} ;			
Нарушения на очите		Нарушено виждане				
Сърдечни нарушения		Тахикардия ⁴ , палпитации ²³	Удължен QT интервал ^{1,12,18} Брадикардия ³²			кардиомиопат ия и миокардит
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония ^{4,16} ;		Венозен тром- боембо- лизъм ¹		Инсулт ³³
Респира- торни, гърдни и медиастин- ални нарушения		диспнея ²³	ринит			
Стомашно чревни нарушения	Сухота в устата	Констипация; диспепсия повръщане ²⁵	Дисфагия ⁷	Панк- реатит ¹ Чревна обструк- ция/ илеус		
Хепатоби- лиарни нарушения		Повишение на серумната аланин аминотрансфе- раза (ALT) ³ повишение на нивата на гама-GT ³	Повишение на серумната аспартат аминотрансфераза (AST) ³	Жълтени ца ⁵ хепатит		
Нарушения на кожата и подкожна- та тъкан					ангиоедем синдром на Steven- Johnson	



						мултиформе; Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS); кожен васкулит
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединител- ната тъкан					Рабдо- миолиза	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			ретенция на урината			
Бременнос- т, раждане и перинатал- ни състояния						Синдром на отнемане при новоро-деното
Нарушения на възпроиз- водителна- та система и гърдата			Сексуална дисфункция	Приа- пизъм Галак- торей подуване на гърдите, мен- струално наруше- ние		
Общи нарушения и ефекти на мястото на прило- жение	Симптоми на отнемане (преустано- вяване) ^{1,9}	Лека астенция; периферен едем; раздраз- нителност пирексия		Невро- лептичен малигнен синдром ¹ ; хипотер- мия		
Изследвани я				Пови- шение на		



				серум- ната креатин фосфоки- наза ¹⁵		
--	--	--	--	-------------------------------------------------------------	--	--

1. Вж. точка 4.4.
2. Сънливост може да възникне обикновено през първите две седмици на лечение и по правило отзвучава при продължаване на приложението на кветиапин.
3. Безсимптомно повишение (промяна от нормата до > 3x ГГН по всяко време) на серумните нива на трансаминазите (ALT, AST) или гама-GT е наблюдавано при някои пациенти, на които е прилаган кветиапин. Тези повишения са обикновено обратими при продължаване на лечението с кветиапин.
4. Както и при другите антипсихотици, блокиращи алфа1 адренергичната активност, кветиапин може често да индуцира ортостатична хипотония, свързана със замайване, тахикардия и синкоп при някои пациенти, особено по време на началния период на титриране на дозата. (вж. точка 4.4).
5. Изчисленията на честотата на тези НЛР се основават само на постмаркетингови данни.
6. Кръвна глюкоза на гладно ≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L) или кръвна глюкоза не на гладно ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L) при най-малко един случай.
7. Увеличение на честотата на дисфагия с кветиапин спрямо плацебо е наблюдавано само в клиничните изпитвания при биполарна депресия.
8. Въз основа на > 7% увеличение на телесното тегло от изходното ниво. Възниква предимно през първите седмици на лечение при възрастни.
9. Следните симптоми на отнемане са наблюдавани най-често при остри плацебо-контролирани клинични изпитвания с монотерапия, които са оценявали симптомите при преустановяване: безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замайване и раздразнителност. Честотата на тези реакции намалява значимо 1 седмица след преустановяването.
10. Триглицериди ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (пациенти ≥ 18 -годишна възраст) или ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (пациенти < 18-годишна възраст) при най-малко един случай. Увеличение на LDL холестерола от ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) се наблюдава много често. Средната промяна при пациентите, които са получили такова увеличение е 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
12. Вж. текста по-долу
13. Тромбоцити $\leq 100 \times 10^9 /L$ при най-малко един случай
14. Въз основа на съобщения за нежелани събития в клиничните изпитвания с увеличение на креатин фосфокиназата в кръвта, което не е свързано с невролептичен малигнен синдром
15. Пролактинови нива (пациенти >18-годишна възраст): > 20 μ g/L (> 869,56 pmol/L) мъже; > 30 μ g/L (> 1304,34 pmol/L) жени по всяко време
16. Може да доведе до падания
17. HDL холестерол: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) мъже; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) жени по всяко време.
18. Честота на пациенти, които имат промяна на QTc от < 450 msec до ≥ 450 msec с увеличение от ≥ 30 msec. В плацебо-контролирани изпитвания с кветиапин средната промяна и честотата на пациенти с промяна до клинично значимо ниво е подобна между кветиапин и плацебо.
19. Промяна от > 132 mmol/L до ≤ 132 mmol/L при най-малко един случай.
20. Случаи на суицидни идеи и суицидно поведение се съобщават по време на терапия с кветиапин или рано след преустановяване на лечението (вж. точки 4.4 и 5.1).
21. Вж. точка 5.1
22. Намален хемоглобин до ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) мъже, ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) жени при най-малко един случай е наблюдаван при 11% от пациентите с кветиапин във всички изпитвания, включително откритите продължения. При тези пациенти средното максимално намаление на хемоглобина по всяко време е -1.50 g/dL.
23. Тези съобщения често се появяват в условия на тахикардия, замайване, ортостатична хипотония, и/или съпътстващо сърдечно/респираторно заболяване.



24. Въз основа на промените от нормалното изходно ниво до стойност от потенциално клинично значение по всяко време след изходното ниво във всички изпитвания. Промените в общия T4, свободния T4, общия T3 и свободния T3 се определят като $< 0,8 \times \text{ДГН (pmol/L)}$, а промяната на TSH е $> 5 \text{ mIU/L}$ по всяко време.

25. Въз основа на повишената честота на повръщане при пациенти в старческа възраст (≥ 65 -годишна възраст).

26. Въз основа на промяна на неутрофилите от $\geq 1,5 \times 10^9 / \text{L}$ на изходно ниво до 1×10^9 клетки/L по всяко време.

28. Въз основа на промени от нормално изходно ниво до стойност от потенциално клинично значение по всяко време след изходното ниво във всички изпитвания. Промените в WBCs са определени като $\leq 3 \times 10^9$ клетки/L по всяко време.

29. Въз основа на съобщения за нежелани събития за метаболитен синдром от всички клинични изпитвания с кветиапин.

30. При някои пациенти в клиничните изпитвания е наблюдавано влошаване на повече от един метаболитни фактори на теглото, кръвната глюкоза и липидите (вж. точка 4.4).

31. Вж. точка 4.6.

32. Може да възникне при започване на лечението или малко след това и да бъде свързан с хипотония и/или синкоп. Честота въз основа на съобщения за нежелани събития с брадикардия и свързани събития във всички клинични изпитвания с кветиапин.

33. Въз основа на ретроспективно нерандомизирано епидемиологично проучване.

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

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.

Педнатрична популация

Описваните при възрастни НЛР трябва да се имат предвид и при деца и юноши. В дадената подолу таблица са резюмирани НЛР, които се развиват е по-висока честота при деца и юноши (на възраст от 10 до 17 години), отколкото при възрастни, или НЛР, които не са наблюдавани в популацията на възрастните.

Таблица 2: НЛР при деца и подрастващи, свързани с употребата на кветиапин, настъпващи с по-висока честота, отколкото при възрастни или неоткрити при популацията на възрастните

Честотите на нежеланите реакции са степенувани както следва: Много често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100, < 1/10$), нечесто ($\geq 1/1,000, < 1/100$), редки ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системно-органен клас	Много често	Често
Нарушение на ендокринната система	Повишение на пролактин ¹	
Нарушение 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
Стомаино-чревни нарушения	повръщане	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Раздразнителност ³

- 1) Нива на пролактин (при пациенти < 18 години): > 20µg/L (>869,56 pmol/L)-мъже; > 26µg/L (> 1130,428 pmol/L)-жени, отчетени по всяко време. При по-малко от 1% от пациентите се наблюдава повишаване на нивата на пролактин > 100µg/L.
- 2) Въз основа на промени на клинично значимите прагове (адаптирани от Национален институт по здравни критерии) или повишения > 20 mmHg за систолно или 10 mmHg диастолно кръвно налягане, измерено по всяко време при две интензивни (3-6 седмици) плацебо-контролирани проучвания при деца и юноши
- 3) Забележка : Изводите за тази честота са от наблюденията при възрастни, но раздразнителността може да бъде свързана с различни клинични предпоставки при деца и юноши в сравнение с възрастни.
- 4) Вж. точка 5.1

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ №8

1303 София

тел.: +3592 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

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

Предозирането може да доведе до удължаване на QT, гърчове, status epilepticus, рабдомиолиза, респираторна депресия, ретенция на урината, объркване, делир и/или агитация, кома и смърт.

Пациентите с налично тежко сърдечно-съдово заболяване може да бъдат с повишен риск от ефектите на предозиране. (Вж. точка 4.4. Ортостатична хипотония).

Мерки при предозиране

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



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

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

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

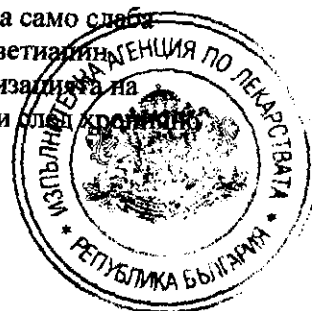
Механизъм на действие

Кветиапин е атипично антипсихотично средство. Кветиапин и активният плазмен метаболит при човека, норкветиапин, взаимодействат с широка гама невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и норкветиапин показват афинитет към серотониновите (5HT₂) и допаминовите D₁- и D₂ – рецептори в мозъка. Счита се, че именно тази комбинация от рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 5HT₂ в сравнение с D₂ – рецепторите допринася за клиничните антипсихотични свойства и ниската склонност към екстрапирамидни нежелани ефекти (ЕПС) на кветиапин в сравнение с типичните антипсихотици. Кветиапин и норкветиапин нямат значителен афинитет към бензодиазепиновите рецептори, но притежават висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните алфа 1 рецептори, умерен афинитет към адренергичните алфа 2 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 рефлукторно 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-допаминовия рецептор.

При преklinични тестове, предвиждащи ЕПС, кветиапин се различава от типичните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не продуцира свръхчувствителност на D₂-допаминовия рецептор след хронично приложение. Кветиапин предизвиква само слаба каталепсия 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 маймуни род Цебус след остро хронично приложение (виж точка 4.8).

Клинична ефективност

Шизофрения

В три плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с шизофрения, при които се използват различни дози кветиапин, не е имало различия между кветиапин и плацебо групите по отношение на честотата на ЕПС или съпътстваща употреба на антихолинергици. Плацебо-контролирано проучване, оценяващо фиксирани дози кветиапин в целия диапазон от 75 до 750 mg /ден не дава доказателства за увеличение на ЕПС или използването на съпътстващи антихолинергици. Дългосрочната ефикасност на кветиапин за превенция рецидивите при шизофрения не е потвърдена при слепи клинични проучвания. В открити проучвания при пациенти с шизофрения кветиапин е ефективен за поддържането на клиничното подобрене при продължаване на терапията при пациенти, показали първоначален терапевтичен отговор, което предполага дългосрочна ефективност.

Биполарно разстройство

В четири плацебо-контролирани клинични проучвания, където се изпитва дозировка на кветиапин до 800 mg / дневно за лечение на умерени до тежки манийни епизоди, две от които като монотерапия и две като допълнителна терапия към литий или дивалпроекс, не е имало различия между кветиапин и плацебо терапевтични групи по отношение честотата на ЕПС или едновременна употреба на антихолинергици.

При лечение на умерени до тежки манийни епизоди, кветиапин демонстрира много по-висока ефективност от плацебо при намаляване на манийните симптоми в 3-та и 12-та седмица, при две проучвания. Няма данни от дългосрочни проучвания, които да демонстрират ефективността на кветиапин при предотвратяването на последващи манийни или депресивни епизоди.

Данните за кветиапин в комбинация с дивалпроекс или литий при средно тежки до тежки манийни епизоди в 3-та и 6-та седмица са ограничени, но въпреки това, комбинираната терапия е с добра поносимост. Данните показват адитивен ефект на 3-та седмица. Второ проучване не демонстрира адитивен ефект на седмица 6.

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

В 4 клинични проучвания с продължителност 8 седмици при пациенти с умерени до тежки депресивни епизоди при биполарни I или II биполарни нарушения, кветиапин 300 mg и 600 mg значително превъзхождат плацебо лекувани пациенти в съответните измерени резултати: средно подобряване по скалата на MADRS и като отговор поне 50% подобрене в общата оценка по скалата MADRS от изходното ниво. Не е имало разлика в степента на въздействие между пациенти, които са получавали 300 mg кветиапин и тези, които са получавали доза 600 mg.

В продължителната фаза в две от тези проучвания, е показано, че дългосрочното лечение на пациентите с кветиапин 300 или 600 mg е по-ефикасно в сравнение с плацебо по отношение на депресивните симптоми, но не и по отношение на манийните симптоми.

В две от проучванията за превенция на рецидивите, оценяващи кветиапин в комбинация с тимостабилизатори, при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди, комбинацията с кветиапин превъзхожда монотерапията с тимостабилизаторите по отношение на продължаване на времето до поява на рецидив на което и да е разстройство на настроението (манийно, депресивно или смесено или депресивно). Кветиапин е прилаган два пъти дневно в доза от 400 mg до 800 mg на ден като комбинирана терапия с литий или валпроат.



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

В едно продължително проучване (повече от 2 години), оценяващо превенция на рецидивите при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди, кветиапин показва по-голяма ефективност спрямо плацебо по отношение на удължаване на времето за поява на рецидив на всяко свързано с настроението събитие (манийно, смесено или депресивно) при пациенти с биполарно разстройство I. Броят на пациентите със свързано с настроението събитие е бил 91 (22,5%) в групата на кветиапин, 208 (51,5%) в плацебо групата и 95 (26,1 %) в лекуваната с литий група. При пациенти, показали терапевтичен отговор към кветиапин при продължително лечение след превключването им към лечение с литий, резултатите сочат, че терапията с литий не се свързва с увеличаване на времето за рецидив на събитие, свързано с настроението.

Клиничните проучвания демонстрират, че кветиапин е ефективен при шизофрения и мания, когато се дава два пъти дневно, въпреки че кветиапин има фармакокинетичен полуживот от приблизително 7 часа. Това се потвърждава и от данните от позитивно – емисионната томография (PET), която идентифицира, че за кветиапин има окупиране на 5HT₂ и D₂ рецепторите до 12 часа. Безопасността и ефикасността на дози над 800 mg / на ден не е оценявана.

Клинична безопасност

При краткосрочни плацебо контролирани проучвания за шизофрения и биполарна мания, общата честота на екстрапирамидни симптоми е подобна на тази в плацебо групата (шизофрения 7,8 % при кветиапин и 8,0% при плацебо; биполарна мания: 11,2 % при кветиапин и 11,4% при плацебо). По-висока честота на екстрапирамидни симптоми е наблюдавана при пациенти, лекувани с кветиапин в сравнение с тези на плацебо при краткосрочно плацебо контролирано клинично проучване за големи депредивни епизоди (MDD) и биполарна депресия. В краткосрочни плацебо-контролирани проучвания за биполарна депресия, общата поява на екстрапирамидни симптоми е била 8,9 % при кветиапин, в сравнение с 3,8% при плацебо. В краткосрочни плацебо-контролирани проучвания за монотерапия на голямо депресивно разстройство общата честота на екстрапирамидни симптоми е била 5,4 % при кветиапин с удължено освобождаване, в сравнение с групата на плацебо - 3,2 %.

В краткосрочно плацебо-контролирано проучване за монотерапия при пациенти в старческа възраст с голямо депресивно разстройство, общата честота на екстрапирамидни симптоми е била 9,0% при кветиапин с удължено освобождаване и 2% при плацебо. И при двете състояния биполарна депресия и голям депресивен епизод, честотата на нежелани реакции при отделните индивиди (например акатизия, екстрапирамидни симптоми, тремор, дистония, безпокойство, неволеви мускулни съкращения, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) не надвишава 4 % във всяка третирана група.

В краткосрочни плацебо-контролирани проучвания с фиксирана доза (от 50 mg до 800 mg дневно) за периоди между 3 до 8 седмици, средното повишаване на телесното тегло при лекувани с кветиапин пациенти е между 0,8 kg при дневна доза 50 mg до 1,4 kg при дневна доза 600 mg (с по-малко повишаване при дневна доза 800 mg), в сравнение с повишение от 0,2 kg при пациенти, лекувани с плацебо. Процентът на пациентите, лекувани с кветиапин, при които има повишаване на телесното тегло с над 7% варира между 5,3% (при дневна доза 50 mg) и 15,5% при дневна доза 400 mg (като повишаването на теглото е по-малко при дневни дози 600 mg и 800 mg) в сравнение с пациенти лекувани с плацебо – 3,7 %.

Едно 6-седмично рандомизирано клинично изпитване с литий и кветиапин спрямо плацебо и кветиапин при възрастни пациенти с остра мания показва, че комбинацията на литий и кветиапин води до повече нежелани събития (63% спрямо 48% при кветиапин в комбинация с плацебо). Резултатите от безопасността показват по-висока честота на екстрапирамидни



симптоми, съобщавани при 16,8% от пациентите в групата с добавяне на литий и 6,6% в групата с добавяне на плацебо, повечето от които се състоят от тремор, съобщаван при 15,6% от пациентите в групата с добавяне на литий и 4,9% в групата с добавяне на плацебо. Честотата на сънливост е по-висока в групата със кветиапин с добавяне на литий (12,7%) в сравнение с групата със кветиапин с добавяне на плацебо (5,5%). Освен това, по-висок процент пациенти, лекувани в групата с добавяне на литий (8,0%), са наддали на тегло ($\geq 7\%$) в края на лечението в сравнение с пациентите в групата с добавяне на плацебо (4,7%).

По-дългосрочните проучвания за превенция на рецидив има отворен период (от 4 до 36 седмици) при пациенти, лекувани с кветиапин и при които после има рандомизиран период на оттегляне, като една рандомизирана част от пациентите продължава с кветиапин, а друга – с плацебо. При пациентите, които са били на кветиапин, средното повишаване на телесното тегло по време на отворения период е било с 2,56 kg, като до 48-та седмица от рандомизирания период средното повишаване на теглото е било 3,22 kg, в сравнение с изходното при това отворено проучване. При пациентите, които са били рандомизирани на плацебо, средното повишаване на телесното тегло през отворения период е било 0,89 kg, в сравнение с изходното при отвореното проучване.

При плацебо контролирани проучвания при пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, появата на мозъчно-съдово нежелано събитие за 100 пациента през една година не е била по-висока при лекуваните с кветиапин пациенти, отколкото при лекуваните с плацебо.

Във всички краткосрочни плацебо-контролирани проучвания за монотерапия при пациенти с изходен брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9 / L$, появата на поне един случай с общ брой неутрофили $< 1,5 \times 10^9 / L$ при пациенти, лекувани с кветиапин е 1,9% в сравнение в плацебо – 1,3%. Честотата на тази промяна от $> 0,5 - < 1,0 \cdot 10^9$ е била еднаква (0,2%) при пациентите лекувани с кветиапин и тези, лекувани с плацебо. При всички клинични изпитвания (плацебо-контролирано, отворено, активно контролирано сравнение; пациенти с изходен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9 / L$), появата на поне един случай на неутрофилен брой $< 0,5 \times 10^9 / L$ е 2,9% и $< 0,5 \times 10^9 / L$ е 0,21% при пациенти, лекувани с кветиапин.

Катаракта /помътняване на лещата

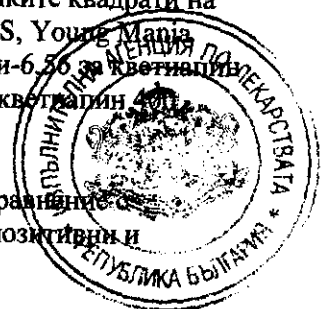
В клинично проучване за оценка на потенциала на кветиапин (200-800 mg дневно) за предизвикване на катаракта в сравнение с рисперидон (2-8 mg) при дългосрочно лечение на пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство, процентът пациенти с по-голяма честота на опакитат на лещата не е бил по-висок при кветиапин (4%) в сравнение с рисперидон (10%) при пациенти с поне 21-месечна експозиция.

Педиатрична популация

Клинична ефикасност

Безопасността и ефикасността на кветиапин е проучена в три седмични плацебо-контролирано проучване за лечение на мания (n = 284 пациенти от САЩ на възраст 10-17 години). Около 45% от пациентите са с допълнителна диагноза хиперактивно разстройство с дефицит на вниманието (ХРДВ). В допълнение е проведено 6-седмично плацебо-контролирано проучване за лечение на шизофрения (n= 222 пациенти, на възраст между 13-17 години). И при двете проучвания са изключени пациенти, за които е известно, че не са показали клиничен отговор към кветиапин. Лечението с кветиапин е започнато с доза 50 mg дневно и на ден втори дозата е увеличена до 100 mg дневно, разделена на два или три приема. При проучването за мания, разликата в средната промяна в сравнение с изходната стойност на най-малките квадрати на общия скор по скалата на Йънг за оценка на маничните разстройства (YMRS, Young Mania Rating Scale) (активни минус плацебо) е -5,21 за кветиапин 400 mg/дневно и -6,56 за кветиапин 600 mg/дневно. Отговорът (подобрене по YMRS $> 50\%$) е 64% в ръкава на кветиапин 400 mg/дневно, 58% в ръкава на 600 mg/дневно и 37% в ръкава на плацебо.

В проучването за лечение на шизофрения разликата в средната промяна в сравнение с изходната стойност на най-малките квадрати на общия скор по Скалата за позитивни и



негативни синдроми (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) (активни минус плацебо) е -8,16 за кветиапин 400 mg/дневно и -9,29 за кветиапин 800 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 понижение от $\geq 30\%$ на общия скор по PANSS в сравнение с изходната стойност. И при манични разстройства, и при шизофрения, по-високите дози дават по-ниска честота на отговор.

Не е установена ефикасност обаче при трето плацебо-контролирано проучване за монотерапия с кветиапин при деца и юноши (между 10 и 17 годишна възраст) с биполарно разстройство.

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

Клинична безопасност

В краткосрочните педиатрични изпитвания с кветиапин, описани по-горе, честотата на ЕПС в активното рамо спрямо плацебо е 12,9% срещу 5,3% в клиничното изпитване с шизофрения, 3,6% спрямо 1,1% в клиничното изпитване с биполарна мания и 1,1% спрямо 0% в клиничното изпитване с биполарна депресия. Честотата на наддаване на тегло $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло в активното рамо спрямо плацебо е 17% спрямо 2,5% в клиничните изпитвания с шизофрения и биполарна мания и 13,7% спрямо 6,8% в клиничното изпитване с биполарна депресия. Честотата на събития, свързани със самоубийство, в активното рамо спрямо плацебо е 1,4% срещу 1,3% в клиничното изпитване с шизофрения, 1,0% спрямо 0% в клиничното изпитване с биполарна мания и 1,1% спрямо 0% в клиничното изпитване с биполарна депресия. По време на удължена фаза на проследяване след лечението в клиничното изпитване с биполарна депресия е имало две допълнителни събития, свързани със самоубийство, при двама пациенти. Един от тези пациенти е лекуван с кветиапин по време на събитието.

Дългосрочна безопасност

Едно 26-седмично открито продължение на острите клинични изпитвания (n=380 пациенти) с гъвкаво дозиране на кветиапин в дози 400-800 mg/ден предоставя допълнителни данни за безопасност. При децата и юношите се съобщава за повишение на кръвното налягане, а повишен апетит, екстрапирамидни симптоми и повишение на серумния пролактин се съобщават с по-висока честота при децата и юношите отколкото при възрастните пациенти (вж. точки 4.4 и 4.8). По отношение на наддаването на тегло след коригиране за нормалния растеж при по-голяма продължителност, увеличението на Индекса на телесната маса (ИТМ) от най-малко 0,5 стандартно отклонение от изходното ниво е използвано като мярка за клинично значима промяна; 18,3% от пациентите, които са лекувани с кветиапин в продължение на най-малко 26 седмици, отговарят на този критерий.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кветиапин се абсорбира добре и се метаболизира в голяма степен след перорално приложение. Бионаличността на кветиапин не се повлиява в значителна степен от приема на храна. Равновесните моларни пикови концентрации на активния метаболит на норкветиапин са 35% от тези при кветиапин.

Фармакокинетиките на кветиапин и норкветиапин са линейни в рамките на одобрените дозов диапазон.

Разпределение

Кветиапин се свързва с плазмените протеини приблизително 83%.

Биотрансформация

Кветиапин се подлага на значителен метаболизъм в черния дроб, като на изходното състояние се падат под 5% от непроменения лекарствен материал в урината или фецеса след удължаване на белязан кветиапин.



Проучвания *in vitro* са установили, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин. норкветиапин е първично формиран и елиминиран през CYP3A4.

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

Доказано е, че кветиапин и неговите метаболити (включително норкветиапин) са слаби инхибитори на активността на човешките цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 *in vitro*. *In vitro* инхибиране на CYP се наблюдава само при концентрации около 5 до 50 пъти по-високи от тези, наблюдавани при дози от 300 до 800 mg/дневно при човек. Въз основа на тези резултати *in vitro*, малко е вероятно едновременното приложение на кветиапин с други лекарства да доведе до клинично значимо лекарствено инхибиране на цитохром P450 – медирания метаболизъм на друго вещество. 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 увеличена активност на цитохром P450 след прием на кветиапин.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на кветиапин и норкветиапин са около 7 и 12 часа, респективно.

Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активния човешки плазмен метаболит норкветиапин е < 5%, екскретирани в урината.

Специални популации

Под

Кинетиката на кветиапин не се различава при мъже и жени.

Пациенти в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

Средният плазмен клирънс на кветиапин намалява с приблизително 25% при индивиди с тежко бъбречно заболяване (с креатининов клирънс под 30 ml/min/1,73 m²), но стойностите при отделните индивиди са в обхвата на нормалните.

Чернодробно увреждане

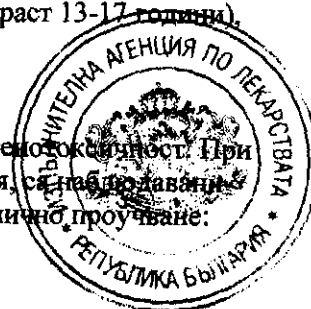
Средният плазмен клирънс на кветиапин е с около 25% по-нисък при индивиди с доказано чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин се метаболизира почти изцяло в черния дроб в популацията индивиди с чернодробно увреждане се очакват повишени плазмени нива. При тези пациенти може да се наложи коригиране на дозата (вижте точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетични данни са получени при 9 деца на възраст 10-12 години и 12 юноши, които са били подложени на лечение с кветиапин 400 mg два пъти дневно. При равновесно състояние, нормалните дозови плазмени нива на изходното вещество кветиапин при деца и юноши (10-17 годишна възраст) са били като цяло подобни на тези при възрастни, въпреки че C_{max} при деца е била с най-висока стойност на горна граница, наблюдавана при възрастни. Площта под кривата AUC и C_{max} за активния метаболит норкветиапин, са били по-високи, с почти 62% и 49% при деца (на възраст 10-12 години), и 28% и 14% при юноши (на възраст 13-17 години), респективно, в сравнение с тези при възрастни.

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 отклонения, които все още не са потвърдени в дългосрочно клинично проучване:



При плъхове е наблюдавана депозиция на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни от вид *supomolgus* – хипертрофия на фоликуларните клетки, понижаване на плазмените Т3 нива, понижаване на концентрацията на хемоглобин и броя на червени и бели кръвни клетки; при кучета – помътняване на лещата и катаракта (за Катаракта/помътняване на лещата вижте 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 пролактин и нямат директно значение за хората поради видови разлики в хормоналния контрол на репродукцията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

БРЕВЕНОКС 25 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат
Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Натриев нишестен гликолат (Тип А)
Повидон К 27 - 32
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза
Титанов диоксид(Е 171)
Магрогол 400
Железен оксид жълт (Е-172)
Железен оксид червен (Е-172)

БРЕВЕНОКС 100 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат
Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Натриев нишестен гликолат (Тип А)
Повидон К 27 - 32
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза
Титанов диоксид(Е 171)
Магрогол 400
Железен оксид жълт (Е-172)

БРЕВЕНОКС 150 mg филмирани таблетки



Ядро на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат
Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Натриев нищестен гликолат (Тип А)
Повидон К 27 - 32
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза
Титанов диоксид(Е 171)
Магрогол 400
Железен оксид жълт (Е-172)

БРЕВЕНОКС 200 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат
Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Натриев нищестен гликолат (Тип А)
Повидон К 27 - 32
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза
Титанов диоксид(Е 171)
Магрогол 400

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

БРЕВЕНОКС 25 mg филмирани таблетки

PVC/PE/PVdC/Алуминиеви блистери:

Блистерни опаковки: 6, 10, 20, 30, 50, 60 и 100 филмирани таблетки
Болнична опаковка: 50 филмирани таблетки

БРЕВЕНОКС 100 mg филмирани таблетки

PVC/PE/PVdC/Алуминиеви блистери

Блистерни опаковки: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 и 180 филмирани таблетки
Болнична опаковка: 50 филмирани таблетки.

БРЕВЕНОКС 150 mg филмирани таблетки

PVC/PE/PVdC/ Алуминиеви блистери:

Блистерни опаковки: 10, 20, 50, 60 и 100 филмирани таблетки

БРЕВЕНОКС 200 mg филмирани таблетки



PVC/PE/PVdC/ Алуминиеви блистери:

Блистерни опаковки: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 и
180 филмирани таблетки

Болнична опаковка: 50 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA ARZNEIMITTEL AG,
Stadastrasse 2-18
D- 61118 Bad Vilbel,
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер:

Бревенокс 25 mg: 20090322

Бревенокс 100 mg: 20090323

Бревенокс 150 mg: 20090324

Бревенокс 200 mg: 20090325

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

Дата на първо разрешаване: 02.07.2009

Дата на последно подновяване: 10.07.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2021

