

1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kventiax 100 mg film-coated tablets

Квентиакс 100 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20160175

Разрешение № 11-21225/21.02.2013

Содобрение № /.....

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапинов хемифумарат).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 17,10 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Таблетките от 100 mg са кръгли, жълто-кафяви филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Квентиакс е показан за:

- лечение на шизофрения
- лечение на биполарно разстройство:
 - лечение на умерено тежки до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство;
 - лечение на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство
 - за предотвратяване на рецидив при пациенти с биполарно разстройство, при пациенти, чиито манийни или депресивни епизоди са отговорили на лечението с кветиапин.

4.3 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни:

За лечение на шизофрения

За лечение на шизофрения, Квентиакс трябва да се предписва двукратно дневно. Общата дневна доза през първите четири дни от лечението на шизофрения е 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4).

След Ден 4 дозата трябва да се титрира до обичайната ефективна доза от порядъка на 300 – 450 mg/дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на индивидуалния пациент към лекарствения продукт, дневната доза може да бъде пригодена в границите на 750 mg/дневно.



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

За лечение на умерени до тежки манийни епизоди на биполярно разстройство

За лечение на манийни епизоди при биполярно разстройство Квентиакс трябва да се предписва два пъти дневно. Общата дневна доза през първите четири дни от лечението е 100 mg (Ден 1), 200 mg (Ден 2), 300 mg (Ден 3) и 400 mg (Ден 4).

Последващо коригиране до максимум 800 mg/дневно до Ден 6 трябва да става чрез увеличение на дозата с не повече от 200 mg дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на индивидуалните пациенти към лекарството, дозата може да се коригира в границите на 200 – 800 mg/дневно. Обичайната ефективна доза е доза в границите на 400 – 800 mg/дневно.

За лечение на депресивни епизоди при биполярно разстройство

Квентиакс трябва да се прилага веднъж дневно, вечер, преди лягане. Общата дневна доза за първите четири дни на лечението е 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4). Препоръчителната дневна доза е 300 mg. При клинични проучвания, не е наблюдавана допълнителна полза в групата на 600 mg в сравнение с групата от 300 mg (вж. точка 5.1). Възможно е отделни пациенти да имат подобрене от 600 mg доза. Дози над 300 mg трябва да се назначават от лекари с опит при лечение на биполярно разстройство.

Клинични проучвания за показали, че в случай на проблеми, свързани с поносимостта при някои пациенти, може да се обмисли намаляване на дозата до минимум 200 mg кветиапин.

За предотвратяване на рецидив при биполярно разстройство

За предотвратяване на повторна поява на мания, смесени или депресивни епизоди на биполярно разстройство, пациентите, които са отговорили на лечение с кветиапин при остро биполярно разстройство, трябва да продължат лечението в същата доза. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент към лекарството, дозата може да бъде коригирана в рамките на дозата от 300-800 mg / дневно, приложени два пъти дневно.

Важно е при поддържащото лечение да се прилага най-ниската ефективна доза.

Пациенти в старческа възраст:

Както всички антипсихотични средства и антидепресанти, Квентиакс трябва да се използва с внимание при пациенти в старческа възраст, особено в началния период на дозиране. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на индивидуалните пациенти, периода на титриране на дозата може да бъде по-дълъг и дневната доза може да бъде по-ниска от тази на по-младите пациенти. Средният плазмен клирънс на кветиапин е редуциран с 30-50% при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти.

Ефикасността и безопасността не са оценявани при пациенти над 65 годишна възраст с депресивни епизоди при биполярно разстройство.

Педиатрична популация:

Квентиакс не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години, поради липсата на данни в подкрепа на използването в тази възрастова група. Наличните данни от плацебо-контролирани клинични проучвания са представени в точки 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 усилено в черния дроб. Затова Квентиакс трябва да се използва с внимание при пациенти с известно чернодробно заболяване.



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

При пациентите с известно чернодробно увреждане, лечението трябва да започне с 25 mg/дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта, дозата трябва да се повишава дневно с 25 – 50 mg/дневно до достигане на ефективната доза.

Начин на приложение

Кветиакс може да се приема със или без храна.

Съществуват различни схеми за дозировка за всяка индикация. Поради това, трябва да бъде сигурно, че пациентите са получили ясна информация за препоръчителната дозировка за тяхното състояние.

4.3 Противопоказания

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

Едновременното приложение на цитохром P450 3A4 инхибитори, каквито са HIV-протеазните инхибитори, азолови антимиотици, еритромицин, кларитромицин и нефазодон е противопоказано. (Виж точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Тъй като кветиапин има няколко индикации, профилът на безопасност трябва да се разглежда по отношение на диагнозата на пациента и прилаганата доза.

Деца и юноши (на възраст от 10 до 17 години)

Кветиакс не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липса на данни в подкрепа на употребата в тази възрастова група. Клиничните изпитвания са показали, че в допълнение към познатия профил на безопасност, наблюдавани при възрастните (вж. точка 4.8), някои нежелани реакции са настъпили с по-висока честота при децата и юношите, в сравнение с възрастните (повишен апетит, повишение на серумния пролактин, и екстрапирамидни симптоми), а една е наблюдавана при тях без да е наблюдавана преди това при поручванията при възрастни (повишаване на кръвното налягане). Промени в тестовите за функцията на щитовидната жлеза също са били наблюдавани при деца и юноши.

Освен това, дългосрочно проследяване на последиците за безопасността на лечението върху растежа и узряването не са проучени повече от 26 седмици. Дългосрочните последици върху когнитивното и поведенческо развитие не са известни.

При плацебо-контролирани клинични проучвания с деца и юноши, лекувани с кветиапин, кветиапин е свързан с повишена честота на екстрапирамидни симптоми (EPS), в сравнение с плацебо групата при пациенти, лекувани за шизофрения и биполарна мания (вж. точка 4.8).

Самоубийство / суицидни мисли или клинично влошаване:

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от лечението, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани докато не настъпи подобрение. Най-общо клиничният опит показва, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановяване.

В допълнение, лекарите трябва да обсъдят потенциалния риск от суицидно-свързани събития след внезапно спиране на лечението с кветиапин, поради известни рискови фактори при лечението на болестта.



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

Други психиатрични състояния, за които се предписва кветиапин, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. В допълнение, тези условия могат да бъдат съчетани с големи депресивни епизоди. Същите предпазни мерки, трябва да се съблюдават при лечение на пациенти с тежки депресивни епизоди и да се внимава при лечение на пациенти с други психиатрични разстройства.

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или такива, показващи значителна степен на суицидни мисли преди началото на лечението са изложени на по-голям риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да получат внимателно наблюдение по време на лечението. Един мета-анализ на плацебо-контролирани клинични проучвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение с антидепресанти в сравнение с плацебо при пациенти, които са на по-малко от 25 години.

Внимателно проследяване на пациентите и по-специално тези с висок риск трябва да съпътства лекарствената терапия, особено в началото на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и тези, които се грижат за пациентите) трябва да бъдат предупредени за необходимостта от наблюдение за евентуално клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и да се потърси незабавно медицинска помощ, ако тези симптоми съществуват.

При краткотрайни, плацебо-контролирани клинични проучвания на пациенти с големи депресивни епизоди при биполарно разстройство повишен риск от събития на самоубийство се наблюдават при млади пациенти (по-млади от 25-годишна възраст), които са били лекувани с кветиапин в сравнение с тези, лекувани с плацебо (3,0% срещу 0 %, съответно).

Екстрапирамидални симптоми (ЕПС)

В плацебо контролирани клинични проучвания кветиапин е свързан с повишена честота на екстрапирамидните симптоми (ЕПС) в сравнение с плацебо при пациенти с тежки депресивни епизоди при биполарно разстройство (вж. точка 4.8 и 5.1).

Използването на кветиапин се свързва с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощаващо безспокойство и нужда от често движение, съпроводени от неспособност да се седи или стои на едно място. Най-вероятно е това да се случи в рамките на първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развиват тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно.

Късни дискинезии

При появата на признаци или симптоми на късни дискинезии, трябва да си обмисли понижаване на дозата или преустановяване на лечението с Кветиакс. Симптомите на късна дискинезия може да се влошат и дори да възникнат след прекратяване на лечението (виж точка 4.8).

Сънливост и виене на свят:

Лечението с кветиапин е било свързано със сънливост и свързаните с него симптоми, като седиране (вж. точка 4.8). При клинични проучвания за лечение на пациенти с биполарно депресия, началото е обикновено в рамките на първите 3 дни от лечението и е предимно от лека до умерена интензивност. Пациентите с биполарна депресия изпитват сомнолентност с тежък интензитет и може да изискват по-чести контакти за минимум 2 седмици от появата на сънливост или докато симптомите се подобрят като може а се наложи прекратяване на лечението, което трябва да се вземе под внимание.

Лечението с кветиапин се свързва с ортостатична хипотония и с виене на свят (виж раздел 4.8), които като сънливостта се появяват обикновено по време на началния период и при титриране на дозата. Това може да повиши честотата на случайното нараняване (падане), особено при



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

възрастното население. По тази причина, пациентите трябва да бъдат посъветвани да подхождат с внимание, докато се запознаят с потенциалните ефекти на лекарството.

Сърдечно-съдови заболявания:

Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдова болест, или някои други състояния, предразполагащи към хипотония.

Кветиапин може да предизвика ортостатична хипотония, особено по време на първоначалния период на титриране на дозата и следователно може да се наложи намаляване на дозата или по-постепенно титриране, ако това се случи. Може да се наложи режим на по-бавно титриране при пациенти с подлежащо сърдечно-съдово заболяване.

Припадъци:

В хода на контролирани клинични проучвания, не е имало разлика в честотата на пристъпите при пациенти, лекувани с кветиапин или плацебо. Няма налични данни за честотата на пристъпите при пациенти с анамнеза за гърчове.

Както и при другите антипсихотици, се препоръчва повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за гърчове (вж. точка 4.8).

Невролептичен малигнен синдром

Невролептичният малигнен синдром се свързва с лечението с антипсихотични лекарства, включително и с кветиапин. (виж точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променен психичен статус, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност и повишена креатинин фосфокиназа.

В такъв случай, лечението с кветиапин трябва да се преустанови и да се даде подходящо лечение.

Тежка неутропения

При клинични проучвания на кветиапин е имало съобщения за нечести случаи на тежка неутропения (брой на неутрофилите $<0,5 \times 10^9/L$). Повечето случаи на тежка неутропения са възникнали в рамките на няколко месеца след започване на лечение с кветиапин. Не е имало явна зависимост от дозата на лекарството. Постмаркетинговият опит показва, че след прекратяване на лечението с кветиапин левкопенията и/или неутропенията се преодоляват. Възможните рискови фактори за неутропения включват предшестваш нисък брой на белите кръвни клетки (БКК) и анамнеза за неутропения, индуцирана от някои лекарства. Кветиапин трябва да бъде спрял при пациенти с брой на неутрофилите $<1,0 \times 10^9/L$. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция, а броят на неутрофилите да се проследява (докато не надхвърлят $1,5 \times 10^9/L$) (вижте точка 5.1).

Взаимодействия:

Виж също точка 4.5.

Едновременното приложение на кветиапин с мощни индуктори на чернодробните ензими като карбамазепин или фенитоин може значително да понижи плазмената концентрация на кветиапин, което може да повлияе върху ефикасността на лечението с кветиапин.

Лечение с кветиапин при пациенти, които използват индуктори на чернодробните ензими трябва да започне след преценка на ползата от терапията с кветиапин срещу риска от преустановяване на терапията с индуктори на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора на чернодробните ензими да бъде постепенна. Ако е необходимо, индукторите на чернодробните ензими трябва да се заменят с не-индуктори (напр. натриев валпроат). Едновременно приложение с други невролептици трябва да се избягва.



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

Тегло:

Има съобщения за наддаване на тегло при пациенти, които са били третирани с кветиапин. Те трябва да се проследяват и лекуват съгласно клиничната полза и в съответствие с ръководствата за приложение на антипсихотици (вж. точки 4.8 и 5.1).

Хипергликемия:

Има редки съобщения за хипергликемия и / или развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително някои случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои случаи е докладвано предшествашо повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчително е подходящото клинично мониториране в съответствие с ръководствата за използване на антипсихотици. Пациентите, лекувани с антипсихотични лекарства, включително кветиапин, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост). Пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва да бъдат проследявани редовно за влошаване на глюкозния контрол. Теглото трябва да се проследява редовно.

Липиди:

При клинични проучвания с кветиапин е наблюдавано повишаване на триглицеридите, LDL и общия холестерол (вж. също така точка 4.8). Повишените нива на липидите трябва да се лекуват съгласно клиничните препоръки.

Метаболитен риск:

Като се има предвид наблюдаваните промени в теглото, в кръвната захар (вж. хипергликемия) и липидите наблюдавани при клинични проучвания при пациенти (включително такива в норма), може да почувстват влошаване на техния метаболитен профил при отделните пациенти, който трябва да бъде овладян по клинично приетите начини (вж. също точка 4.8).

Удължаване на QT интервала:

При клинични проучвания и при приложение съгласно КХП, приложението на кветиапин не е било свързано с продължително увеличаване на абсолютните QT-интервали. В постклиничните проучвания удължаване на QT-интервала е било наблюдавано при приложение на кветиапин в терапевтични дози (виж точка 4.8) и при предозиране (виж точка 4.9). Както при всички други антипсихотични средства, необходимо е повишено внимание при предписването на Кветиакс при пациенти със сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължаване на QT-интервала. Кветиапин трябва да се прилага внимателно и когато е предписан едновременно с лекарства, за които е известно, че повишават QT-интервала или други невролептични лекарствени продукти особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти с вроден синдром на удължен QT интервал, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия (вж. точка 4.8).

Внезапно прекъсване

Симптоми на отнемане като безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, виене на свят и раздразнителност са описани след внезапно прекъсване на кветиапин. Затова се препоръчва 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 пациенти с психоза, свързана с деменция.

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



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

инсулт. При мета-анализ на атипични антипсихотични лекарства, е докладвано, че при пациентите в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, съществува повишен риск от смърт в сравнение с плацебо. Въпреки това, при две 10-седмични плацебо-контролирани проучвания с кветиапин при същата популация пациенти (n=710; средна възраст: 83 години; диапазон: 56-99 години) рискът от смъртност при лекуваните с кветиапин пациенти е бил 5,5% срещу 3,2% при плацебо групата. Пациентите в тези проучвания са умрели поради различни причини, които са били очаквани за тази популация. Тези данни не установяват причинна взаимовръзка между лечението с кветиапин и смъртта при пациенти в напреднала възраст с деменция.

Дисфагия

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

Венозен тромбоемболизъм (ВТЕ):

Има съобщения за венозна тромбоемболия (ВТЕ) при лечение с антипсихотични лекарства. Тъй като при пациентите, лекувани с антипсихотици, често присъстват и рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да бъдат идентифицирани преди и по време на лечението с кветиапини съответно да се предприемат превантивните мерки.

Панкреатит

Има съобщения за панкреатит при клинични проучвания и по време на пост-маркетинговия опит. Сред съобщенията, получени след пускане на пазара, въпреки че не всички случаи са свързани с рискови фактори, много от пациентите са били с фактори, които е известно, че могат да бъде свързани с панкреатит, като например повишаване на триглицеридите (виж точка 4.4), камъни в жлъчката, както и консумация на алкохол.

Допълнителна информация

Данните за кветиапин в комбинация с литий или дивалпроекс при остър умерен до тежък маниен епизод са ограничени, но въпреки това, комбинираното лечение се понася добре (вж. точка 4.8 и 5.1). Данните показва адитивен ефект през седмица 3.

Лактоза:

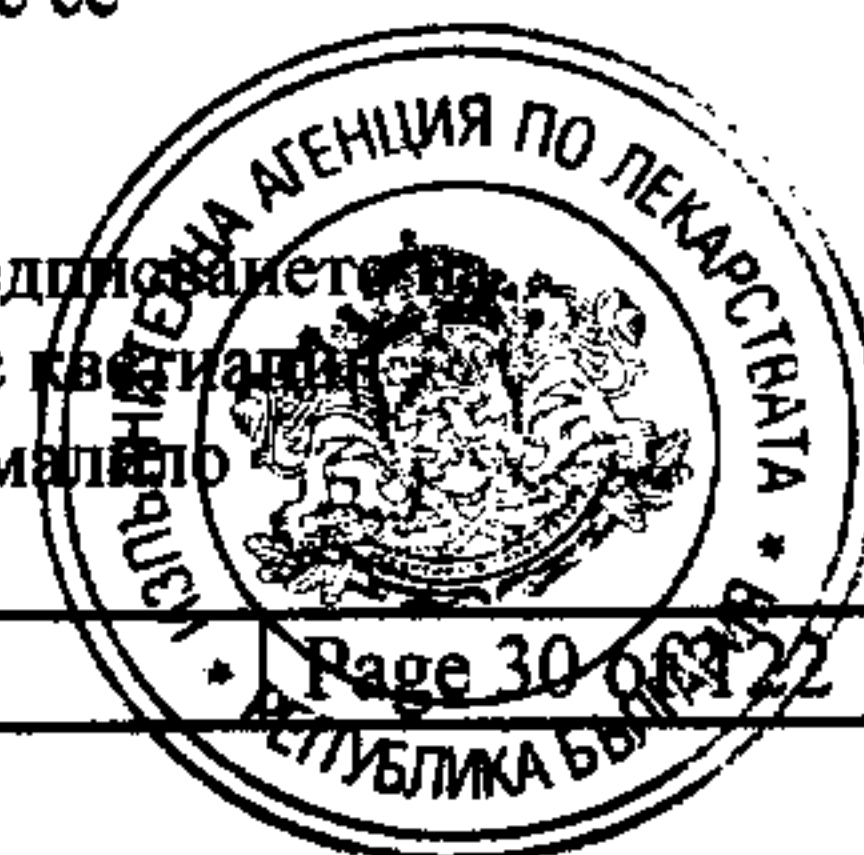
Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

Поради първичните ефекти на кветиапин върху централната нервна система, кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание при комбиниране с лекарства с централно действие и с алкохол.

Цитохром Р450 (СУР) 3А4 е отговорен предимно за цитохром Р450-медирания метаболизъм на кветиапин. В проучване за взаимодействията, при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (доза от 25 mg) с кетоназол (СУР 3А4 инхибитор) е довело до 5-до 8-кратно повишение на АUC нивата на кветиапин. Въз основа на това, едновременното приложение на кветиапин със силни СУР 3А4 инхибитори е противопоказано. Не се препоръчва и приемането на кветиапин едновременно със сок от грейпфрут.

При фармакокинетично проучване с многократно дозиране е наблюдавано, че предписването на карбамазепин (известен индуктор на чернодробни ензими) по време на лечение с кветиапин значително повишава клирънса на кветиапин. Това увеличение на клирънса е намалено



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

експозицията на кветиапин (измерена като AUC) до средно 13% в сравнение с тази при прилагане само на кветиапин. В резултат на това взаимодействие може да възникне понижаване на плазмените концентрации, което да се отрази върху ефикасността на лечението с кветиапин. Лечението с кветиапин при пациенти, които получават чернодробни ензимни индуктори, трябва да става след внимателна преценка на съотношението полза от лечението с кветиапин срещу риска от преустановяване на лечението с чернодробния ензимен индуктор. Важно е всяка промяна на чернодробния ензимен индуктор да става постепенно. При необходимост, чернодробния ензимен индуктор трябва да бъде заменен с не-индуктор (напр. натриев валпроат) (виж също точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително от едновременното приложение на антидепресанти, имипрамин (известен CYP 2D6 инхибитор) или флуоксетин (известен CYP 3A4 и CYP 2D6 инхибитор).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременното приемане с антипсихотици, рисперидон или халоперидол. Обаче едновременното приложение на кветиапин и тиоридазин повишава клирънса на кветиапин с приблизително 70%.

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременното приемане с циметидин.

Фармакокинетиката на лития остава непроменена при едновременното прилагане с кветиапин.

Фармакокинетиката на натриевия валпроат и кветиапин не се променят в клинично значима степен когато се приемат в комбинация. Ретроспективно проучване при деца и възрастни, получавали валпроат, кветиапин, или и двете, е показало по-висока инцидентност на левкопения и неутропения в комбинираната група срещу монотерапевтичната група.

Формални проучвания за взаимодействие със сърдечно-съдови лекарства не са провеждани.

Препоръчва се повишено внимание при едновременно лечение с други лекарствени продукти, за които се знае, че могат да предизвикат електролитен дисбаланс или могат да удължат QT-интервал.

Има съобщения на фалшиво положителни резултати при провеждане на ензимни имунологични изследвания за метадон и трициклични антидепресанти при пациенти, които са приемали кветиапин. Препоръчва се потвърждаване на съмнителните резултати от скрининг при имуноанализ с подходяща хроматографска техника.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Сигурността и безопасността на кветиапин при човека по време на бременност не са проучвани. Проучванията при животни не са показали увреждащи ефекти. Възможните ефекти върху очите на ембриона не са проучени. По тази причина, Квентиакс трябва да се прилага по време на бременност само когато ползата за майката превишава, потенциалния риск за плода. Наблюдавани са симптоми на отнемането в случаи, когато кветиапин е бил прилаган по време на бременност.

Новородени, на които майките са приемали антипсихотици (включително Квентиакс) по време на третия триместър на бременността, са изложени на риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни и / или симптоми на отнемането, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония и тремор.



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

сънливост, респираторен дистрес или нарушения на храненето. Следователно, новородените трябва да се наблюдават внимателно.

Кърмене

Публикувани са съобщения за екскреция на кветиапин в майчиното мляко, но степента на екскреция не е била определена. Поради това, кърменето трябва да се преустанови по време на приема на Квентиакс.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Квентиакс има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Имайки предвид първичните ефекти на кветиапин върху централната нервна система, той може да повлияе върху дейностите, които изискват психична концентрация. По тази причина, пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини докато не разберат каква е тяхната индивидуална чувствителност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Характеристика на профила за безопасност

Най-честите нежелани реакции съобщавани при приложение на кветиапин са: сънливост, световъртеж, сухота в устата, лека астения, констипация, тахикардия, ортостатична хипотония и диспепсия.

Както и при другите антипсихотици, лечението с кветиапин може да се съпровожда със покачване на телло, синкоп, невролиптичен малигнен синдром, левкопения, неутропения и периферни отоци.

Табличен вид на нежеланите реакции

Инцидентността на нежеланите лекарствени реакции, свързани с терапията с кветиапин, са представени в таблица според формат, препоръчан от Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

Честотата на нежеланите реакции са представени както следва: много чести (> 1/10), чести ($\geq 1/100$ и < 1/10), нечести ($\geq 1/1000$ и < 1/100), редки ($\geq 1/10\ 000$ и < 1/1000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (не могат да се предвидят от наличните данни). Във всяка група, нежеланите реакции са подредени в посока на отслабване на сериозността им.

<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
Много чести:	Понижен хемоглобин ²³
Чести:	левкопения ^{1,29} , понижен брой на неутрофилите, повишаване на еозинофилите ²⁸
Нечести:	тромбоцитопения, анемия, понижаване на броя на тромбоцитите ¹⁴
Редки:	агранулоцитоза ²⁷
С неизвестна честота:	неутропения ¹
<i>Нарушения на имунната система</i>	
Нечести:	Свръхчувствителност (включително алергични кожни реакции)
Много редки:	Анафилактични реакции ⁶
<i>Ендокринни нарушения</i>	
Чести:	хиперпролактинемия ¹⁶ понижаване на общия T ₄ ²⁵ , понижаване на свободния T ₄ ²⁵ , понижаване на общия T ₃ ²⁵ , повишаване на T ₃ ²⁵
Нечести:	понижаване на свободния T ₃ ²⁵ , хипотиреоидизъм ²²
Много редки:	недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон.
SmPCPIL024127/1 12.12.2012 – Updated: 11.12.2012	



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Много чести:	повишаванена стойностите на триглицеридите ^{11,31} , повишаване на общия холестерол (предимно на LDL холестерол) ^{12,31} , понижаване на HDL холестерол ^{18,31} , повишаване на телото ^{9,31} .
Чести:	повишен апетит, глюкозата в кръвта се увеличава до хипергликемични нива ^{7,31}
Нечести:	Хипонатриемия ²⁰ , захарен диабет ^{1,5,6}
Редки:	метаболически синдром ³⁰
<i>Психични нарушения</i>	
Чести:	необичайни сънища и кошмари, суицидни намерения и суицидно поведение ²¹
Редки:	сомнамбулизъм и сродните му реакции като говорене на сън и свързани със съня хранителни разстройства
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Много чести:	замаяност ^{4,17} , главоболие, сънливост ^{2,17}
Чести:	синкоп ⁵ , екстрапирамидни симптоми ^{1,22} , дизартрия
Нечести:	гърч ¹ , синдром на неспокойните крака, дизартрия, късна дискинезия ^{1,6}
<i>Сърдечни нарушения</i>	
Чести:	тахикардия ⁴ , палпитации ²⁴
Нечести:	удължаване на QT ^{1,13,19} , брадикардия ^{xx}
<i>Нарушения на очите</i>	
Чести:	Замъглено зрение
<i>Съдови нарушения</i>	
Чести:	ортостатична хипотония ^{4,17}
Редки:	венозен тромбоемболизъм ¹
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
Чести:	ринит, диспнея ²⁴
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Много чести:	сухота в устата
Чести:	диспепсия, запек, повръщане ²⁶
Нечести:	дисфагия ⁸
Редки:	панкреатит ¹
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
Честип:	повишаване на серумните трансминази аланин аминотрансфераза (ALT, AST) ³ , повишаване на гама-GT стойностите ³
Редки:	жълтеница ⁶ , хепатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
Много редки:	ангиоедем ⁶ , синдром на Stevens-Johnson ⁶
С неизвестна честота:	токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Много редки:	рабдомиолиза
<i>Бременност, пуерпериум и перинатални състояния</i>	
С неизвестна честота:	неонатален синдром на отнемането ³²
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
Нечести:	сексуална дисфункция
Редки:	приапизъм, галакторея, подуване на гърдите, менструални нарушения
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото</i>	
Много чести:	симптоми на отнемането ^{1,10}

1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

Чести:	леко астения, периферни отоци, раздразнителност, пирексия
Редки:	невролептичен малигнен синдром ¹ , хипотермия.
<i>Изследвания</i>	
Редки:	Повишаване на креатин фосфокиназата ¹⁵

1. Виж точка 4.4.
2. Сомнолентност може да се появи обикновено през първите две седмици на лечението и обикновено изчезва при продължаване на лечението с кветиапин.
3. Асимптоматично повишаване (преминаване от нормално към > 3X ULN по всяко време) на серумните трансаминази (ALT, AST) или гама-GT нива са наблюдавани при някои пациенти, лекувани с кветиапин. Тези повишения са обикновено обратими при продължителното лечение с кветиапин.
4. Както и при другите антипсихотици с алфа1 адренергично блокиращо действие, кветиапин може да често да индуцира ортостатична хипотония, свързана със замаяване, тахикардия и при някои пациенти, синкоп, особено по време на началния период на титриране дозата. (вж. точка 4.4)
5. Обостряне на съществуващ диабет се съобщава в много редки случаи.
6. Изчисляването честотата на НЛР са били получени само от постмаркетингови данни с кветиапин с незабавно освобождаване.
7. Кръвна захар на гладно $\geq 126 \text{ mg/dL}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol / L}$) или кръвната захар след хранене $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol / L}$), най-малко един път.
8. Увеличение на случаите на дисфагия с кветиапин срещу плацебо е наблюдавано само при клинични проучвания при биполярна депресия.
9. На базата на > 7% увеличение на телесното тегло от изходното ниво. Среща се главно през първите седмици на лечение при възрастни.
10. Следните симптоми на отнемане са наблюдавани най-често при плацебо-контролирани, клинични проучвания на монотерапия, които оценяват симптомите на отнемане: безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, виене на свят и раздразнителност. Честотата на тези реакции намалява значително след 1 седмица след прекъсване на лечението.
11. Триглицериди $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/l}$) (при пациенти на възраст ≥ 18 години) или $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/l}$) (при пациенти на възраст < 18 години), най-малко един път.
12. Холестерол $\geq 240 \text{ mg/dl}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$) (при пациенти на възраст ≥ 18 години) или $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 5,172 \text{ mmol/l}$) (при пациенти < 18 години), най-малко един път. Увеличение на нивата на LDL-холестерола $\geq 30 \text{ mg/dl}$ ($\geq 0,769 \text{ mmol/l}$) се наблюдава много често. Средната промяна при пациентите с подобно повишаване е $41,7 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,07 \text{ mmol/l}$).
13. Виж текста по-долу.
14. Тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/L$, най-малко един път.
15. Въз основа на клинично проучване нежелани събития на кръвта креатин фосфокиназа увеличение не е свързана с малигнен невролептичен синдром.
16. Нива на пролактин (пациенти над 18-годишна възраст): > $20 \mu\text{g / L}$ (> $869,56 \text{ pmol / L}$) мъже; > $30 \mu\text{g / L}$ (> $1304,34 \text{ pmol / L}$) жени по всяко време.
17. Може да доведе до понижаване.
18. HDL холестерол: < 40 mg/dL ($1,025 \text{ mmol / l}$) мъже; < 50 mg/dL ($1,282 \text{ mmol / L}$) женски по всяко време.
19. Повишаване на честота на пациенти, които имат удължаване на QT-интервала от < 450 msec на $\geq 450 \text{ msec}$ с $\geq 30 \text{ msec}$ увеличение. При плацебо-контролирани проучвания с кветиапин средната промяна на честотата на пациентите, които имат удължаване до клинично значимо ниво е подобна между кветиапин и плацебо.
20. Случаи на венозна тромбоемболия, включително случаи на белодробна емболия и случаи на дълбока венозна тромбоза, са били докладвани при лечение с антипсихотични лекарства.

1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

21. Случаи на суицидни мисли и суицидно поведение са съобщавани по време на лечението с кветиапин или скоро след спиране на лечението (вж. раздели 4.4 и 5.1).
22. Виж раздел 5.1
24. Намален хемоглобин до ≤ 13 g/dL (8.07 mmol/L) при мъже и ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) при жени, най-малко един път, настъпва при 11% от пациентите, лекувани с кветиапин при всички проучвания включително отворените разширени. За тези пациенти, максимално средно намаление на хемоглобина по всяко време е 1,50g/dL.
29. Тези съобщения най-често се наблюдават при определянето на тахикардия, виене на свят, ортостатична хипотония и / или подлежащо сърдечно / респираторни заболявания.
30. Въз основа на промени от нормална изходна линия до потенциално клинично-важни стойности по всяко време след изходното ниво при всички проучвания. Промените в общия Т4, свободния Т4, общ Т3 и свободно Т3 са определени като $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol / L) и промяна в TSH $e > 5$ MIU / L, по всяко време.
31. Въз основа на повишена честота на повръщане при пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години).
32. Промяна в броя на неутрофилите от $\geq 1.5 \times 10^9/L$ на изходно ниво до $< 0.5 \times 10^9/L$ по всяко време по време на лечениетоат.
33. Въз основа на промени от нормалното изходно ниво на потенциално клинично значими стойност по всяко време, при всички проучвания. Промените в еозинофилите се определя като $> 1 \times 10^9$ клетки / L, по всяко време.
29. Въз основа на промени от нормалното изходно ниво на потенциално клинично значимо ниво по всяко време следосновното, при всички проучвания. Промените в WBC се определя като $\leq 3 \times 10^9$ клетки/L, по всяко време.
33. Въз основа на съобщенията за нежелани събития на метаболитен синдром от всички клинични изпитвания с кветиапин.
34. При някои пациенти се наблюдава влошаване на повече от един от метаболитни фактори на тегло, кръвната захар и липидите при клиничните проучвания (виж точка 4.4).
35. виж точка 4.6.

XX Може да се прояви при или около започването на лечението и може да се свързва с хипотония и/или синкоп. Честотата е базирана на доклади за нежелани лекарствени реакции за брадикардия и свързани събития при всички клинични изпитвания с кветиапин.

Случаи на удължаване на QT интервала, камерна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и torsades de pointes са докладвани при употребата на невролептици и се считат за ефекти на класа лекарства.

Деца и юноши (на възраст от 10 до 17 години)

Същите НЛР, описани по-горе при възрастни следва да се отнасят и за деца и юноши. Следващата таблица обобщава НЛР, които се появяват в по-голяма честота в категорията при децата и юношите (10-17 години), отколкото при възрастното население или НЛР, които не са били установени при възрастното население.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е представена както следва: много чести ($> 1/10$), чести ($> 1/100$ и $< 1/10$), нечести ($> 1/1000$ и $< 1/100$), редки ($> 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Много чести:	Повишен апетит
<i>Изследвания</i>	
Много чести:	Повишаване на стойностите на пролактина ¹ , повишаване на
SmPCPIL024127/1	12.12.2012 – Updated: 11.12.2012



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

	артериалното налягане ²
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Много чести:	Екстрапирамидни симптоми ³
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Чести:	раздразнителност ⁴

1. Стойности на пролактин (пациенти < 18 години): > 20 ug/L (> 869,56 pmol/L) мъже; > 26 ug/L (> 1130,428 pmol/L) жени по всяко време. По-малко от 1 % от пациентите имат увеличение на нивото на пролактин > 100 ug/L.
2. На базата на промяна над клинично значими прагове (адаптиран от националните институти по критериите за хигиена) или увеличения > 20 mmHg за систолното или > 10 mmHg за диастолното артериално налягане по всяко време в две краткосрочни (3-6 седмици) плацебо-контролирани проучвания.
3. Вижте точка 5.1
4. Забележка: Честотата е в съответствие с тази, наблюдавана при възрастни, но раздразнителността може да бъде свързано с различни клинични последиствия при децата и юношите, в сравнение с възрастните.

4.9 Предозиране

Симптоми

Най-общо, съобщаваните признаци и симптоми са резултат от засилване на познатите фармакологични ефекти на кветиапин, т.е. замаяване, седация, тахикардия и хипотония.

Има съобщения за фатален изход при клинично проучване след остро предозиране на 13,6 грама а в постмаркетинговото приложение на дози от 6 грама кветиапин самостоятелно. Въпреки това, има съобщение за оцелял след остро предозиране от 30 g. В постмаркетинговия опит има много редки съобщения за предозиране след самостоятелно приложение на кветиапин, довели до смърт или кома.

В допълнение, следните събития са били докладвани при предозиране при монотерапия с кветиапин: удължаване на QT интервала, припадъци, епилептичен статус, рабдомиолиза, потискане на дишането, задържане на урина, объркване, делириум, и / или възбуда.

Пациентите с предшестващо тежко сърдечно-съдово заболяване, може да са с повишен риск от ефектите на предозиране. (Виж точка 4.4, Сърдечносъдови).

Поведение при предозиране

Няма специфичен антидот на кветиапин. В случаи на тежки признаци, трябва да се има предвид възможността за участие на много лекарствени продукти и се препоръчват интензивни грижи включително освобождаване и поддържане на дихателните пътища на пациента, осигуряване на адекватно подаване на кислород и вентилация и мониториране и поддържане на сърдечно-съдовата система. Тъй като намаляването на абсорбцията при предозиране не е проучено, трябва да се има предвид прилагането на стомашна промивка (след интубация на пациенти, които са в безсъзнание) и приемане на активен въглен едновременно с лаксатив.

В случаите на предозиране с кветиапин, възникналата хипотония трябва да бъдат лекувана с подходящи мерки, като интравенозни течности и / или симпатикомиметични средства. Адреналин и допамин трябва да се избягват, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията във връзка с кветиапин, предизвикана от алфа-блокада.

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



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипсихотици, диазепини, оксазепини и тиазепини АТС код: N05AH04.

Механизъм на действие

Кветиапин е атипичен антипсихотичен агент. Кветиапин и активният човешки плазмен метаболит норкветиапин взаимодействат с широк спектър от невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и норкветиапин показват афинитет към мозъчните серотонинови (5HT₂) и допаминовите D₁ и D₂ рецептори.

Предполага се, че тази комбинация от рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 5HT₂ в сравнение с D₂ рецепторите допринася за клиничните антипсихотични свойства и ниския екстрапирамидален симптом (ЕПС) на кветиапин. Освен това, норкветиапин притежава висок афинитет към норадреналиновия транспортер (NET). Кветиапин и норкветиапин имат също така и висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните α₁ рецептори, с по-нисък афинитет към адренергичните α₂ и серотонин 5HT_{1A} рецептори. Кветиапин няма забележим афинитет към холинергичните мускаринови или бензодиазепиновите рецептори.

Фармакодинамични свойства:

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност като условно рефлексорно избягване. Той също така блокира действието на агонисти на допамина, изразено поведенчески или електрофизиологично и повишава концентрациите на метаболитите на допамина, неврохимичния индекс на блокадата на D₂-допаминовите рецептори.

При предклинични тестове, предвиждащи ЕПС, кветиапин се различава от стандартните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не продуцира свръхчувствителност към D₂-допаминовите рецептори след хронична употреба. Кветиапин предизвиква само слаба катаlepsия в дози, които ефективно блокират D₂-допаминовите рецептори.

Кветиапин притежава селективност към лимбичната система, като блокира деполяризацията на мезолимбичните и на нитростриатусните допамин-съдържащи неврони след продължително лечение. Кветиапин показва слаба способност за предизвикване на дистония при пациенти, чувствителни на халоперидол или при нетитрирани Sebus-маймуни след кратко или продължително лечение (вж. точка 4.8).

Клинична ефективност:

Шизофрения

Резултатите от три плацебо-контролирани клинични проучвания, при прилагане на вариращи дози кветиапин, при лечение на пациенти с шизофрения, не показват разлика между кветиапин и плацебо групите по отношение на увеличение на ЕПС или придружаваща употреба с антихолинергични средства. Резултатите от плацебо-контролирано клинично проучване с фиксирани дози, при което са прилагани дози кветиапин от порядъка на от 75 до 750 mg/дневно, не показва разлика между кветиапин и плацебо при случаите на ЕПС или употребата на съпровождащи антихолинергични средства. Дългосрочната ефикасност на кветиапин за превенция на рецидиви не е проверявана в слепи клинични проучвания. В открити проучвания, при пациенти с шизофрения, е доказана ефективност на кветиапин за поддържане на клинично подобрене при продължителна терапия на пациенти, показали първоначален терапевтичен отговор, което предполага дълготрайна ефективност.

Биполарно разстройство



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

При четири плацебо контролирани клинични проучвания за оценка на дневни дози на кветиапин до 800 mg/ден за лечение на умерено изразени до тежки манийни епизоди, при две от които лекарственият продукт е приложен като монотерапия, а при другите в комбинация с литий или дивалпроекс, не е установена разлика между групите, третирани с кветиапин и плацебо по отношение на случаите на ЕПС или едновременна употреба на антихолинергетици.

При две проучвания с монотерапия за лечение на средно тежки до тежки манийни епизоди, кветиапин демонстрира значително по-висока ефективност в сравнение с плацебо за намаляване на манийните симптоми на 3 -та и 12-та седмица. Няма данни от дългосрочни проучвания за ефективността на кветиапин за предотвратяване на следващи манийни или депресивни епизоди. Данните за комбинирано приложение на кветиапин с дивалпроекс или литий при остри умерено тежки до тежки манийни епизоди на 3-та и 6-та седмица са ограничени. Въпреки това, комбинираното лечение е било с добра поносимост. Данните показват адитивен ефект на 3-та седмица. При второ проучване не е установен адитивен ефект на 6-та седмица.

Средната доза на кветиапин с последната седмица при отговорилите на лечението е била приблизително 600 mg на ден и приблизително 85% от отговорилите са били в дозови граници между 400 до 800 mg на ден.

При 4 клинични проучвания, с продължителност от 8 седмици, включващи пациенти със средно тежки до тежки депресивни епизоди при биполарно разстройство I или II, кветиапин с незабавно освобождаване 300 mg и 600 mg е със значително по-добра ефективност в сравнение с лекуваните с плацебо пациенти за съответните измервания на изхода: средно подобрене на оценката по скалата MADRS и за отговора, определен като най-малко 50% подобрене в общата оценка по скалата MADRS от началното ниво. Няма разлика в степента на ефекта между пациентите, приемали доза 300 mg кветиапин с незабавно освобождаване и пациентите, приемали доза 600 mg.

Във фазата на продължение при две от тези проучвания е установено, че продължителното лечение на пациенти, отговорили на кветиапин IR 300 или 600 mg е бело ефективно в сравнение с лечението с плацебо по отношение на симптомите на депресията, но не и по отношение на манийните симптоми.

При две проучвания за превенция на рецидиви, оценяващи кветиапин в комбинация със стабилизатори на настроението при пациенти с епизоди на маниакални, депресивни или смесени настроения, комбинацията с кветиапин е с по-добра ефективност от монотерапия със стабилизатори на настроението за увеличаване на времето за рецидивирание при който и да е от епизодите (манийни, смесени или депресирани). Кветиапин е прилаган два пъти дневно с общи дози от 400 mg и 800 mg на ден като комбинирана терапия на литий или валпроат.

Резултатите от едно продължително проучване (проведено лечение за период до 2 г.) при пациенти с биполарно афективно разстройство I върху превенцията на рецидивите при пациенти с маниакални, депресивни или смесени епизоди показват, че кветиапин е по-ефективен от плацебо по отношение на удължаването на периода от време до рецидив на афективното разстройство от всякакъв тип (маниакален, депресивен или смесен епизод). В групата на кветиапин при общо 91 пациенти (22,5%) се наблюдава рецидив на разстройство на настроението в сравнение с 208 (51,5%) в плацебо-групата и 95 (26,1%) при приемалите литий. При отговорилите на лечението (респондери) с кветиапин, сравнителният анализ на продължаването на терапията с кветиапин и преминаването към литий показва, че преминаването към литий не води до удължаване на периода до рецидив на афективно разстройство.

1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

При клинични проучвания е отчетено, че кветиапин е ефективен при шизофрения и мания при прилагане два пъти дневно, въпреки че кветиапин има фармакокинетичен полуживот приблизително 7 часа. Това се потвърждава и от данните от позитронно-емисионната томография (ПЕТ), която идентифицира, че за кветиапин има окупиране 5HT₂- и D₂ рецепторите до 12 часа. Не е правена оценка на сигурността и ефикасността на дози над 800 mg/ден.

Клинична безопасност

При краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с шизофрения и биполарна мания обобщената честота на екстрапирамидни симптоми е била сходна с тази на плацебо (шизофрения: 7,8% за кветиапин и 8,0% за плацебо; биполарна мания: 11,2% за кветиапин и 11,4% за плацебо). При краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания при MDD и биполарна депресия са наблюдаване високи нива на екстрапирамидни симптоми при пациенти, лекувани с кветиапин в сравнение с тези, лекувани с плацебо. При краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания при биполарна депресия обобщената честота на екстрапирамидните симптоми е 8,9% за кветиапин в сравнение с 3,8% за плацебо. При клинични проучвания, краткосрочни, плацебо-контролирани с монотерапия при голямо депресивно разстройство агрегираната честота на екстрапирамидни симптоми е 5,4% за кветиапин XR и 3,2% за плацебо. При краткосрочни плацебо-контролирани проучвания с монотерапия при възрастни пациенти с голямо депресивно разстройство, обобщената честота на екстрапирамидните симптоми е 9,0% за кветиапин XR и 2,3% за плацебо. При биполарна депресия и MDD, честотата на индивидуалните нежелани събития (напр. акатизия, екстрапирамидни нарушения, тремор, дискинезия, дистония, безпокойство, неволни мускулни контракции, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) не надвишават 4% във всяка от лекуваните групи.

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

При дългосрочни проучвания за профилактика на рецидив с отворен период (в диапазона 4-36 седмици), през който пациентите са били лекувани с кветиапин, последван от рандомизиран период на спиране, през който пациентите са били рандомизирани на кветиапин или плацебо. При пациентите, които са били рандомизирани на кветиапин, средното наддаване на тегло по време на отворения период е 2,56 kg, а от 48-та седмица на периода на рандомизиране, средното увеличаване на теглото е 3,22 kg, в сравнение с изходното. При пациенти, които са били рандомизирани на плацебо, средното наддаване на тегло по време на отворения период е 2,39 kg, а от 48-та седмица на периода на рандомизиране средното наддаване на тегло е 0,89 kg, в сравнение с изходното тегло.

При плацебо-контролирани проучвания при пациенти в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция, честотата на мозъчно-съдовите инциденти на 100 пациенто-години не е била по-висока при пациентите, лекувани с кветиапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо.

При всички краткосрочни плацебо-контролирани проучвания на монотерапия при пациенти с първоначален неутрофилен брой $> 1,5 \times 10^9/L$, е установена честота на поява на поне един случай с неутрофилен брой $< 1,5 \times 10^9/L$ от 1,9% при болните, лекувани с кветиапин в сравнение с 1,3% при тези третирани с плацебо. Инцидентността от смяна до $> 0,5 \times 10^9/L$



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

е била съща (0.2%) при пациенти, третирани с кветиапин, както при тези третирани с плацебо. При всички клинични проучвания (плацебо контролирани, отворени, с провеждана активна сравнителна терапия) при пациенти с неутрофилен брой $>1,5 \times 10^9/L$, честотата на поява на поне един случай със смяна на неутрофилен брой $<1,5 \times 10^9/L$ при 2,9% и до $<0.5 \times 10^9/L$ е било 0.21% при пациенти третирани с кветиапин.

Лечението с кветиапин е свързано със слабо 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, потенциално клинично значими промени на T_3 или T_4 и TSH в тези проучвания са редки, като наблюдаваните промени в нивата на тироидните хормони не са свързани с клинично симптоматичен хипотиреоидизъм. Намалването на общия и свободния T_4 е максимално в първите шест седмици от лечението с кветиапин, без по-нататъшно снижаване в периода на дългосрочно лечение. За около 2/3 от всички случаи, прекратяването на лечението с кветиапин е свързано с обратно развитие на ефектите върху общия и свободен T_4 , независимо от продължителността на лечението.

Катаракта / помътняване на лещата

При клинично проучване за оценка на катарактогенния потенциал на кветиапин (200-800 mg/ден) в сравнение с рисперидон (2-8 mg) при пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство, процентът на пациентите с повишена степен на помътняване на лещата не е била по-висока в групата на кветиапин (4%) в сравнение с тази на рисперидон (10%), при пациенти с експозиция най-малко 21 месеца.

Педиатрична популация

Деца и юноши (на възраст от 10 до 17 години)

Ефикасността и безопасността на кветиапин са изследвани в рамките на едно 3-седмично плацебо-контролирано проучване за лечение на мания (обхващащо 284 пациенти от САЩ на възраст 10 -17 г.). При приблизително 45% от изследваната популация е поставена и диагнозата ADHD. Проведено и друго 6-седмично плацебо-контролирано проучване върху пациенти със шизофрения (обхващащо 222 пациенти на възраст 13-17 години). И в двете проучвания са изключени от участие пациентите, които са с доказана липса на отговор към кветиапин. Лечението с кветиапин е започнато в доза 50 mg на ден, която на ден 2 е покачвана до 100 mg на ден и впоследствие е титрирана до прицелната доза (при пациенти с мания – 400-600 mg на ден; при пациенти с шизофрения – 400-800 mg на ден) при стъпка на покачване 100 mg, като дозата е разпределена в два или три приема.

В проучването при пациенти с мания разликата в средната LS промяна на общия YMRS скор спрямо изходния (група на активно лечение минус плацебо-група) е съответно (-5,21) при пациентите на кветиапин 400 mg на ден и (-6,56) при тези на кветиапин 600 mg на ден. Честотата на отговор към лечението (подобрене на YMRS с $\geq 50\%$) е съответно 64% при пациентите на кветиапин 400 mg на ден, 58% при тези на кветиапин 600 mg на ден и 37% в плацебо групата.

В проучването при пациенти с шизофрения разликата в средната LS промяна на общия PANSS скор спрямо изходния (група на активно лечение минус плацебо-група) е съответно (-8,16) за пациентите на кветиапин 400 mg на ден и (-9,29) за пациентите на кветиапин 800 mg на ден. Нито ниските (400 mg на ден), нито високите дози (800 mg на ден) кветиапин превъзходат плацебо по отношение на процента пациенти, дали отговор към лечението (дефиниран като $\geq 30\%$ редукция на общия PANSS скор спрямо изходния). Както при пациентите с мания, така и при тези с шизофрения, по-високите дози водят по числен по-ниска честота на отговор към лечението.



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

Няма данни за продължителността на ефекта или превенцията на рецидивите в тази възрастова група.

Едно 26-седмично отворено екстензионно проучване на студия с остро лечение (n=380 пациенти) с кветиапин във флесибилен дозов режим 400-800 mg на ден дава допълнителна информация за безопасността на лекарството. При деца и юноши се отчита покачване на артериалното налягане, като при децата и юношите се наблюдава повишаване на апетита и честотата на екстрапирамидните симптоми и покачване на серумното ниво на пролактина спрямо тези при възрастни (вж. Секция 4.4 и 4.8).

Екстрапирамидни симптоми

Едно краткосрочно плацебо-контролирано проучване върху монотерапията при юношите (на възраст 13 до 17 години) с шизофрения показва, че кумулативната честота на екстрапирамидните симптоми е съответно 12,9% за пациентите на кветиапин и 5,3% за плацебо-групата, макар че честотата на индивидуалните нежелани клинични събития (като акатизия, тремор, екстрапирамидни нарушения, хипокинезия, безпокойство, психо-моторна хиперактивност, мускулна ригидност, дискинезия) не надхвърля 4,1% за всяка една терапевтична група. Едно краткосрочно плацебо-контролирано проучване върху монотерапията при юношите (на възраст 10-17 г.) с биполарна мания показва, че кумулативната честота на екстрапирамидните симптоми е съответно 3,6% при пациентите на кветиапин и 1,1% при плацебо-групата. В друго продължително отворено проучване при пациенти с шизофрения и биполарна мания кумулативната честота на появилите се по време на лечението екстрапирамидни симптоми е 10%.

Наддаване на тегло

В краткосрочните клинични проучвания при педиатрични пациенти (на възраст 1- 17г.) 17% от приемалите кветиапин и 2,5% в плацебо-групата показват наддаване на тегло с $\geq 7\%$. При адаптиране на стойностите съобразно нормалните темпове на растеж във времето за оценка на клинично значимите промени е използван показателят нарастване на индекса на телесна маса (ИТМ, BMI) с $\geq 0,5$ стандартни отклонения в сравнение с изходния -18,3% от лекуваните с кветиапин за период от поне 26 седмици отговарят на този критерий за клинично значимо наддаване на тегло.

Самоубийство/суицидни помисли или клинично влошаване

При краткосрочните плацебо-контролирани клинични проучвания при педиатрични пациенти с шизофрения честотата на свързаните със самоубийство клинични събития е 1,4% (2/147) при приемалите кветиапин и 1,3% (1/75) в плацебо-групата при пациентите на възраст под 18 г. В краткосрочните плацебо-контролирани клинични проучвания при педиатрични пациенти с биполарна мания честотата на свързаните със самоубийство клинични събития е съответно 1,0% (2/193) при приемалите кветиапин и 0% (0/90) в плацебо-групата при пациенти на възраст под 18г.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, кветиапин се резорбира добре и се метаболизира интензивно. Приемът с храна не оказва значително влияние върху бионаличността на кветиапин. Равновесните пикови моларни концентрации на активния метаболит N-дезалкилкветиапин са 35% от тези наблюдавани за кветиапин.

Линеарни / нелинеарни

Фармакокинетиката на кветиапин и норкветиапин са линеарни в рамките на одобрените дозов диапазон.



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

Разпределение

Кветиапин се свързва приблизително 83% с плазмените протеини.

Биотрансформация

Кветиапин се метаболизира значително в черния дроб като на изходното съединение се падат по малко от 5% от непроменения лекарствен материал в урината или фекалиите след приложение на радиобелязан кветиапин. *In vitro* проучванията са установили, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин. Норкветиапин се образува и елиминира предимно чрез CYP3A4.

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

Доказано е, че кветиапин и няколко негови метаболити (включително норкветиапин) са слаби инхибитори на активността *in vitro* на човешките цитохромни ензими P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Инхибиране *in vitro* на CYP се наблюдава само при концентрации приблизително 5 до 50 пъти по-високи от тези, наблюдавани при дневна доза за човек от 300 до 800 mg/ден. Въз основа на тези *in vitro* резултати, малко вероятно е едновременното приложение на кветиапин с други лекарства да доведе до клинично значимо лекарствено инхибиране на медирания от цитохром P450 метаболизъм на другото лекарство. От проучванията при опитни 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 нарастване на активността на цитохром P450 след прием на кветиапин.

Елиминация

Елиминационният полуживот на кветиапин и норкветиапин са приблизително 7 и 12 часа, съответно.

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

Специални популации

Пол

Кинетиката на кветиапин не се различава между мъжете и жените.

Възрастни

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

Бъбречно увреждане

Средният плазмен клирънс на кветиапин е намален с приблизително 25% при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/мин/1.73m²), но индивидуалните стойности на клирънса са в границите нормата.

Чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Деца и юноши (на възраст от 10 до 17 години)



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

Фармакокинетични данни са били взети от девет деца на възраст 10-12 години и 12 юноши, които са били на лечение с кветиапин 400 mg два пъти дневно. В стационарно състояние, дозата, поддържаща плазмените нива на активното вещество, кветиапин, при деца и юноши (10 -17 години) са били като цяло подобни на възрастните, въпреки че C_{max} при деца е в горния край на диапазона в сравнение с наблюдаваните при възрастни. В AUC и C_{max} на активния метаболит, норкветиапин, са по-високи, съответно с около 62% и 49% при деца (10 – 12 г.) и съответно с 28% и 14% при юноши (13 -17 години), в сравнение с възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Серия *in vitro* и *in vivo* проучвания не са показали данни за генотоксичност. При лабораторни животни, изложени на клинично значими нива на експозиция, са били наблюдавани следните промени, които все още не са потвърдени в дългосрочно клинично проучване: При плъхове е било наблюдавано отлагане на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни супотолгус - хипертрофия на фоликуларните клетки, намаляване на плазмените нива на T_3 , понижаване на концентрацията на хемоглобин и на броя на червените и белите кръвни клетки; а при кучета - помътняване на лещата и катаракта (За катаракта/помътняване на лещата виж точка 5.1). Като се имат предвид тези находки, ползите от лечението с кветиапин трябва да се преценят спрямо рисковете за безопасността за пациента.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Калциев хидроген фосфат, дихидрат
Целулоза микрокристална
Повидон
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 4000
Жълт железен оксид (E172)

6.3 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

HDPE опаковка:

Период на използване след първо отваряне е 3 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия за съхранение.



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG..

6.6 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (PVC/Al): 10, 20, 30, 30 x 1, 50, 60, 90, 98, 100, 100 x 1 таблетки в кутия.
 Полиетиленова (HDPE) пластмасова опаковка: 250 таблетки в кутия.
 Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П – 9058

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 16.03.2010 год
 Дата на последно подновяване на РУ:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2012 год.

