

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Serotiapine 100 mg film-coated tablets
Серотиапин 100 mg филмирани таблетки
Serotiapine 200 mg film-coated tablets
Серотиапин 200 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 2009222/23

Разрешение № 1-27800-1 17-01-2014

Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Серотиапин 100 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg кветиапин (*quetiapine*), като кветиапин хемифумарат.

Помощно вещество с известно действие: 61,482 mg безводна лактоза във филмирана таблетка.

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

Помощно вещество с известно действие: 122,975 mg безводна лактоза във филмирана таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетките Серотиапин от 100 mg са кръгли и жълти.

Таблетките Серотиапин от 200 mg са кръгли и бели.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Серотиапин е показан за:

- лечение на шизофрения;

- лечение на биполярно разстройство:

- За лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполярно разстройство;
- За лечение на големи депресивни епизоди при биполярно разстройство;
- За предотвратяване на рецидив на биполярно разстройство при пациенти, чиито манийни или депресивни епизоди са се повлиявали от лечението с кветиапин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Съществуват различни схеми на дозиране за всяко показание. Следователно, трябва да се гарантира, че пациентите получават ясна информация за необходимата доза за тяхното състояние.

Серотиапин може да се приема с или без храна.

Възрастни

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

След четвъртия ден дозата трябва да се титрира до обичайната ефективна доза от 300 до 750 mg дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимост на всеки отделен пациент дозата може да се коригира в рамките на 150 до 750 mg дневно.



За лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполярно разстройство: За лечение на манийни епизоди при биполярно разстройство, Серотиапин трябва да се приема два пъти дневно. Общата дневна доза в първите четири дни от лечението е 100 mg (1-ви ден), 200 mg (2-ри ден), 300 mg (3-ти ден) и 400 mg (4-ти ден). Последващо коригиране на дозировката, до 800 mg дневно в 6-ти ден, трябва да се прави с не повече от 200 mg на ден.

Дозата може да се коригира според клиничния отговор и поносимост на всеки пациент в рамките на 200 до 800 mg дневно. Обичайната ефективна доза е в границите от 400 до 800 mg на ден.

За лечение на депресивни епизоди при биполярно разстройство: Серотиапин трябва да се приема веднъж дневно преди лягане. Общата дневна доза през първите четири дни на лечението е 50 mg (1-ви ден), 100 mg (2-ри ден), 200 mg (3-ти ден) и 300 mg (4-ти ден). Препоръчителната дневна доза е 300 mg. При клинични проучвания не е наблюдавана допълнителна полза при групата, приемаща дози по 600 mg, в сравнение с групата, приемаща 300 mg (вж. точка 5.1). При отделни пациенти може да се наблюдава полза при доза от 600 mg. Дози по-високи от 300 mg трябва да се назначават от лекари с опит в лечението на биполярно разстройство. Клинични проучвания са показали, че при отделни пациенти с проблеми по отношение на поносимостта може да се обмисли намаляване на дозата до минимума от 200 mg.

За предотвратяване на рецидиви при биполярно разстройство: За предотвратяване на рецидивите на манийни, депресивни или смесени епизоди при биполярно разстройство, пациентите, които са се повлияли от кветиапин при лечението на остри епизоди на биполярно разстройство, трябва да продължат терапията със същата доза. Дозата може да бъде коригирана, в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент, в границите от 300 до 800 mg дневно, прилагана на два пъти. Важно е за поддържащата терапия да бъде използвана най-ниската ефективна доза.

Пациенти в напреднала възраст

Както и при другите антипсихотици, Серотиапин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в напреднала възраст, особено в началния период на лечение. Може да се наложи дозата да се титрира по-бавно и да се прилага по-ниска дневна терапевтична доза от тази, която се използва при по-млади пациенти, в зависимост от клиничния отговор и индивидуалната поносимост на пациента. Средният плазмен клирънс на кветиапин е понижен с 30-50% при пациенти в напреднала възраст, в сравнение с по-млади пациенти.

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

Деца и юноши

Не се препоръчва прилагането на Серотиапин при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липсата на данни в подкрепа на използването му в тази възрастова група. Наличните доказателства от плацебо контролирани клинични проучвания са представени в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Кветиапин се метаболизира в значителна степен в черния дроб. Поради това Серотиапин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известно чернодробно увреждане, особено в началния период на лечението. При пациенти с известно чернодробно увреждане лечението трябва да се започва с 25 mg дневно. Дозата трябва да се повишава с 25-30 mg дневно, до достигане на ефективна доза според клиничния отговор и поносимостта на отделен пациент.



4.3 Противопоказания

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

Противопоказано е едновременно прилагане на инхибитори на цитохром P450 3A4, като например HIV-протеазни инхибитори, азолни антимиотици, еритромицин, кларитромицин и нефазодон. (Вижте също точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като Серотиапин има няколко индикации, профилът на безопасност трябва да се разглежда въз основа на диагнозата на отделния пациент и на приложената доза.

Деца и юноши (от 10 до 17 години)

Не се препоръчва употребата на кветиапин при деца и юноши под 18 години, поради липсата на данни в подкрепа на употребата му в тази възрастова група. Клиничните проучвания с кветиапин са показали, че в допълнение към известния профил на безопасност, установен при възрастни (вж. точка 4.8), определени нежелани реакции са възникнали с по-висока честота при деца и юноши, в сравнение с тази при възрастни (повишен апетит, повишени нива на серумния пролактин и екстрапирамидни симптоми), а за една от тях е установено, че не е наблюдавана досега в проучвания при възрастни (повишени стойности на кръвното налягане). Промени във функционалните тестове на щитовидната жлеза са били също наблюдавани при деца и юноши. Освен това, профилът на безопасност по отношение влияние върху растежа и съзряването при продължително лечение не е бил проучван за период, по-голям от 26 седмици. Не са известни дългосрочните влияния върху когнитивното и поведенческо развитие.

В плацебо контролирани клинични проучвания при деца и юноши прилагането на кветиапин е свързано с повишена честота на поява на екстрапирамидни симптоми (ЕПС), в сравнение с плацебо, при пациенти, лекувани за шизофрения и биполарна мания (вж. точка 4.8).

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията при биполарно разстройство е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува докато не се достигне продължителна ремисия. Тъй като подобрението може да не настъпи през първите няколко или повече седмици, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани до настъпването на такова подобрение. Клиничният опит показва, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

В допълнение, лекарите трябва да вземат под внимание потенциалния риск от събития, свързани със самоубийство след внезапно прекратяване на лечението с кветиапин, дължащ се на известни рискови фактори за лекуваното заболяване.

Други психични състояния, при които се прилага кветиапин, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. В допълнение, тези състояния могат да бъдат съпътстващи на големите депресивни епизоди. Същите предпазни мерки при лечение на пациенти с тежки депресивни епизоди трябва да бъдат спазвани и при лечение на пациенти с други психични разстройства.

За пациентите с анамнеза за събития, свързани със самоубийство или тези, показващи в значителна степен суицидна идеация преди започване на лечението, е известно, че са свързани с повишен риск за суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат подложени на наблюдение по време на лечението. Мета-анализ от плацебо контролирани клинични проучвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва



повишен риск от суицидно поведение при пациентите, лекувани с антидепресанти, в сравнение с тези, приемали плацебо във възрастовата група под 25 години.

Необходимо е внимателно наблюдение на пациентите, и по-специално на високо рисковите по време на терапията, особено в началото на лечението и при промяна в дозата. Пациентите (както и тези, които се грижат за тях) трябва да бъдат предупредени за необходимостта от наблюдение за евентуално влошаване на клиничното състояние и/или поява на суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението. При поява на такива симптоми е необходимо незабавно да потърсят лекарски съвет.

В краткосрочни плацебо контролирани клинични проучвания при пациенти с големи депресивни епизоди при биполярно разстройство, е наблюдаван повишен риск от събития, свързани със самоубийство при младите възрастни пациенти под 25-годишна възраст, които са били лекувани с кветиапин, в сравнение с тези, лекувани с плацебо (3,0% спрямо 0%, съответно).

Екстрапирамидни симптоми

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

Използването на кветиапин е било свързано с развитието на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощавашо безпокойство и необходимостта от често движение, съпроводена от неспособност за седене или стоене на едно място. По-вероятно е да се прояви в първите няколко седмици на лечението. При пациенти, които развиват тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно.

Късна дискинезия

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

Сънливост и световъртеж

Лечението с кветиапин е било свързано със сънливост и свързаните с нея симптоми, като седация (вж. точка 4.8). В клинични изпитвания за лечение на пациенти с биполярна депресия, началото е обикновено в рамките на първите 3 дни от лечението и е предимно в лека до умерена степен. Пациентите с биполярна депресия, страдащи от сънливост в тежка степен, може да изискват по-чести контакти в продължение на минимум 2 седмици от появата на сънливост или докато симптомите се подобрят, като може да се обсъди и прекратяване на лечението.

Лечението с кветиапин е било свързано с ортостатична хипотония и световъртеж (вж. точка 4.8), които, както и сънливостта, се проявяват обикновено по време на началния период на титриране на дозата. Това може да повиши честотата на случайните наранявания (при падане), особено при възрастното население. Следователно, пациентите трябва да бъдат посъветвани да внимават, докато не са запознати с потенциалните ефекти на лекарството.

Сърдечно-съдови заболявания

Серотиапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдово заболяване или с други състояния, предразполагащи към хипотония. Кветиапин може да предизвика ортостатична хипотония, особено през периода на първоначалното титриране на дозата, следователно, трябва да се обсъди намаляване на дозата или по-плавно й титриране. Схема на по-бавно титриране може да се прилага при пациенти с подлежащо сърдечно-съдово заболяване.

Гърчове



В контролирани клинични проучвания не е имало разлика в честотата на поява на гърчове при пациенти, лекувани с кветиапин или с плацебо. При пациентите с анамнеза за гърчове няма данни за честотата на пристъпите. Както и при останалите антипсихотици, се препоръчва повишено внимание при лечението на пациенти с анамнеза за гърчове (вж. точка 4.8).

Невролептичен малигнен синдром

Невролептичният малигнен синдром е свързан с лечението с антипсихотични лекарства, включително с кветиапин (вж. точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променено психично състояние, мускулна ригидност, автономна нестабилност и повишена креатин фосфокиназа. В такъв случай, лечението със Серотиапин трябва да се прекрати и да се приложи подходящо поддържащо лечение.

Тежка неутропения

В клинични проучвания с кветиапин е съобщавано 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 медикамента. Постмаркетинговият опит показва, че след прекратяване на лечението с кветиапин е последвало обратно развитие на левкопенията и/или неутропенията. Възможни рискови фактори за неутропения включват предшестваш намален брой бели кръвни клетки (WBC) и анамнестични данни за лекарствено-индуцирана неутропения. Употребата на кветиапин трябва да се спре при пациенти с брой на неутрофилите $< 1,0 \times 10^9/l$. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция и да се проследява броят на неутрофилите (до повишаването им над $1,5 \times 10^9/l$) (вж. точка 5.1).

Взаимодействия

Вижте също точка 4.5.

Едновременното приложение на Серотиапин с мощни индуктори на чернодробните ензими, като карбамазепин или фенитоин, намалява значително плазмените концентрации на кветиапин, което може да повлияе ефикасността на лечението с кветиапин. При пациенти, приемащи индуктор на чернодробните ензими, лечение със Серотиапин трябва да се започва само ако лекарят прецени, че ползата от Серотиапин превишава риска от спиране на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора да бъде постепенна и, ако е необходимо, да се замени с лекарствен продукт, който не индуцира чернодробните ензими (например натриев валпроат).

Телесно тегло

Повишаване на телесното тегло е докладвано при пациенти, лекувани с кветиапин, и трябва да бъде наблюдавано и контролирано в съответствие с клиничните ръководства за антипсихотично лечение (вж. точки 4.8 и 5.1).

Хипергликемия

Хипергликемия и/или развитие или обостряне на диабет, обичайно свързани с кетоацидоза или кома, са докладвани в редки случаи, включително и някои с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои случаи е докладвано предхождащо повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчително е да се осъществява адекватно клинично наблюдение съгласно утвърдените препоръки за прилагане на антипсихотици. Пациенти, лекувани с антипсихотици, включително кветиапин, трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия, слабост), както и пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за развитие на захарен диабет трябва да бъдат проследявани редовно за влошаване на гликемичния контрол. Телесното тегло трябва да бъде проследявано редовно.

Липиди



В клинични проучвания с кветиапин е наблюдавано повишаване на триглицеридите, LDL и общия холестерол, и понижаване на HDL холестерола (вж. точка 4.8). Поведението при промяна на стойностите на липидите трябва да е клинично обосновано.

Метаболитен риск

Като се имат предвид наблюдаваните в клиничните проучвания промени в телесното тегло, кръвната захар (вж. „хипергликемия“) и липидите, може да се предположи, че при отделни пациенти се повишава метаболитният риск, поведението спрямо който трябва да бъде клинично обосновано (вж. и точка 4.8).

Удължаване на QT

В клиничните проучвания и приложения в съответствие с КХП, употребата на кветиапин не е свързана с трайно повишаване на абсолютната продължителност на QT-интервала. От постмаркетинговия опит има съобщения за удължаване на QT-интервала при терапевтична доза (вж. точка 4.8) и при предозиране (вж. точка 4.9). Както и при другите антипсихотици, при предписване на кветиапин на пациенти със сърдечно-съдови заболявания или фамилна анамнеза за удължаване на QT-интервала, трябва да се подхожда с повишено внимание. С повишено внимание трябва да се подхожда и тогава, когато кветиапин се предписва заедно с други лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала, или заедно с невролептици, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти със синдром на вроден дълъг QT-интервал, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагниемия (вж. точка 4.5).

Реакции на отнемане

Остри симптоми на отнемане, като безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, световъртеж и раздразнителност, са били описани след рязко прекратяване приема на високи дози кветиапин. Препоръчително е постепенно спиране на лечението за период от поне 1-2 седмици (вж. точка 4.8).

Пациенти в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция

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

В рандомизирани, плацебо контролирани проучвания в популация от пациенти с деменция е наблюдаван приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани реакции при лечение с някои атипични антипсихотици. Не е известен механизмът на повишаване на този риск. Не може да се изключи повишен риск при други антипсихотици или други популации пациенти. Кветиапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с рискови фактори за инсулт.

При мета-анализ на атипични антипсихотични медикаменти е било съобщено, че при пациентите в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция, е налице повишен риск за смърт в сравнение с плацебо. При две 10-седмични плацебо контролирани проучвания с кветиапин в същата популация от пациенти (n=710; средна възраст: 83 години; диапазон 56-99 години) смъртността при лекуваните с кветиапин пациенти е била 5,5% срещу 3,2% в групата с плацебо. Пациентите в тези проучвания са починали от различни причини, съответстващи на очакванията за тази популация. Тези данни не установяват причинно-следствена връзка между лечението с кветиапин и смъртността при пациенти в напреднала възраст с деменция.

Дисфагия

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

Венозен тромбоемболизъм (ВТЕ)

При употребата на антипсихотични средства се съобщава за случаи на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ). Тъй като при пациентите, лекувани с антипсихотици, често са налице



придобити рискови фактори за ВТЕ, всички вероятни рискови фактори за ВТЕ трябва да се идентифицират преди и по време на лечението със Серотиапин и да се предприемат превантивни мерки.

Панкреатит

От клинични проучвания и от постмаркетинговия опит има съобщения за панкреатит, но причинно-следствена връзка не е била установена. Въпреки че не всички случаи са обременени с рискови фактори, сред постмаркетинговите доклади много от пациентите имат фактори, за които е известно, че са свързани с развитие на панкреатит, като повишени триглицериди (вж. точка 4.4), камъни в жлъчката и консумация на алкохол.

Допълнителна информация

Данните за кветиапин в комбинация с дивалпроекс или с литий при остри умерени до тежки манийни епизоди са ограничени; въпреки това комбинираното лечение се понася добре (вж. точки 4.8 и 5.1). Данните показват адитивен ефект през третата седмица.

Лактоза

Серотиапин съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Цитохром P450 CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450-медириания метаболизъм на кветиапин. В едно проучване за взаимодействия при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (доза от 25 mg) с кетоназол - инхибитор на CYP3A4, води до 5- до 8-кратно повишаване на AUC на кветиапин. Въз основа на тези данни, едновременното приложение на кветиапин с инхибитори на CYP3A4 е противопоказано. Също така не се препоръчва приемането на сок от грейпфрут по време на лечението с кветиапин.

При проучване с многократно дозиране при пациенти с цел оценка на фармакокинетиката на кветиапин, приложен преди и по време на лечение с карбамазепин (известен индуктор на чернодробните ензими), едновременното приложение с карбамазепин е повишило значително клирънса на кветиапин. Това повишаване на клирънса е намалило системната експозиция на кветиапин (измерена чрез AUC) средно до 13% от експозицията по време на приложение само на кветиапин, въпреки че при някои пациенти е наблюдаван по-силен ефект. В резултат от това взаимодействие може да се получат по-ниски плазмени концентрации, които могат да повлияят върху ефикасността на лечението със Серотиапин.

Едновременно приложение на кветиапин с фенитоин (друг индуктор на микрозомалните ензими) предизвиква значително повишаване на клирънса на кветиапин с около 450%. При пациенти, приемащи индуктор на чернодробните ензими, лечение със Серотиапин трябва да се започва само ако лекарят прецени, че ползата от Серотиапин превишава риска от спиране на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора да бъде постепенна и, ако е необходимо, да се замени с лекарствен продукт, който не индуцира чернодробните ензими (напр. натриев валпроат) (вижте също точка 4.4).

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



Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо след едновременно приложение с антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Едновременното приложение на кветиапин и тиоридазин води до повишаване на клирънса на кветиапин с около 70%.

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

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

Фармакокинетиката на натриев валпроат и кветиапин не се променя в клинично значима степен при едновременното им приложение. В едно ретроспективно проучване с деца и юноши, приемащи валпроат, кветиапин или и двата продукта, в групата, която провежда комбинирана терапия, има по-висока честота на проява на левкопения и неутропения, в сравнение с групите, провеждащи монотерапия.

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с най-често прилаганите сърдечно-съдови лекарствени продукти.

Необходимо е повишено внимание, когато кветиапин се прилага едновременно с лекарства, за които е известно, че причиняват електролитен дисбаланс или удължават QT интервала.

Налице са съобщения за фалшиво положителни резултати при имунологични ензимни изследвания за метадон и трициклични антидепресанти при пациенти, които са приемали кветиапин. Препоръчва се потвърждаване на съмнителните резултати от имунологичните скринингови изследвания с подходящи хроматографски техники.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Безопасността и ефикасността на кветиапин по време на бременността при хора все още не са установени. Досега няма данни за увреждания при тестове върху животни. Въпреки това все още не са изследвани възможните ефекти върху очите на плода. Поради това Серотиапин трябва да се използва по време на бременност само ако ползите от това оправдават потенциалните рискове. След употреба на кветиапин по време на бременност са наблюдавани симптоми на отнемане у новороденото.

Има публикувани данни за екскреция на кветиапин в майчиното мляко, въпреки че степента на екскрецията не винаги е била една и съща. Жени, които кърмят, трябва да бъдат съветвани да избягват кърменето, докато приемат Серотиапин.

Новородени, които са били подложени на влиянието на антипсихотици (включително и кветиапин) през третия триместър от бременността са с повишен риск от поява на нежелани реакции, включващи екстрапирамидни и/или симптоми на отнемането, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Докладвани са прояви на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушения на храненето. Следователно новородените трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Предвид основните му ефекти върху централната нервна система, кветиапин може да повлияе върху дейностите, изискващи внимание. Поради това пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или да не работят с машини, докато не стане известна индивидуалната им чувствителност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Нежеланите лекарствени реакции (НЛР), за които има най-чести съобщения по време на прием на кветиапин, са сомнолентност, замаяност, сухота в устата, лека астения, запек, тахикардия, ортостатична хипотония и диспепсия.

Както и при другите антипсихотични лекарства, кветиапин се свързва увеличаване на теллото, синкоп, невролептичен малигнен синдром, левкопения, неутропения и периферни отоци.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции при лечение с кветиапин е показана в таблицата по-долу във формат, препоръчан от Council for International Organizations of Medical Sciences (Съвета на международните организации за медицински науки, CIOMS III Working Group; 1995).

Честотата на нежеланите реакции е класифицирана по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка.).

<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
<i>Много чести</i>	Понижено ниво на хемоглобина ²³
<i>Чести:</i>	Левкопения ^{1,29} , понижен брой неутрофили, повишени еозинофили ²⁸
<i>Нечести:</i>	Тромбоцитопения, анемия, понижен брой тромбоцити ¹⁴
<i>Редки:</i>	Агранулоцитоза ²⁷
<i>С неизвестна честота</i>	Неутропения ¹
<i>Нарушения на имунната система</i>	
<i>Нечести:</i>	Свърхчувствителност (включително алергични кожни реакции)
<i>Много редки:</i>	Анафилактична реакция ⁶
<i>Нарушения на ендокринната система</i>	
<i>Чести:</i>	Хиперпролактинемия ¹⁶ , понижаване на общия T_4 ²⁵ , понижаване на свободния T_4 ²⁵ , понижаване на общия T_3 ²⁵ , повишаване на TSH ²⁵
<i>Нечести:</i>	Понижаване на свободния T_3 ²⁵ , хипотиреоидизъм ²²
<i>Много редки:</i>	Неадекватна секреция на антидиуретичен хормон
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
<i>Много чести:</i>	Повишаване плазмените нива на триглицеридите ^{11,31} , повишаване на общия холестерол (основно LDL холестерола) ^{12,31} , понижаване на HDL холестерола ^{18,31} , наддаване на телло ^{9,31}
<i>Чести:</i>	Повишен апетит, повишаване на кръвната захар до хипергликемични нива ^{7,31}
<i>Нечести:</i>	Хипонатриемия ²⁰ , захарен диабет ^{1,5,6}
<i>Редки:</i>	Метаболитен синдром ³⁰
<i>Психични нарушения</i>	
<i>Чести:</i>	Необичайни сънища и кошмари, суицидна идеация и суицидно поведение ²¹



Редки: Сомнамбулизъм и свързани с това действия, като говорене на сън и свързано със съня нарушение в храненето

Нарушения на нервната система

Много чести: Замаяност^{4,17}, сомнолентност^{2,17}, главоболие

Чести: Синкоп^{4,17}, екстрапирамидна симптоматика^{1,22}, дизартрия

Нечести: Гърч¹, синдром на неспокойните крака, късна дискинезия^{1,6}

Сърдечни нарушения

Чести: Тахикардия⁴, палпитации²⁴

Нечести: Удължаване на QT интервала^{1,13,19}

Нарушения на очите

Чести: Замъглено зрение

Съдови нарушения

Чести: Ортостатична хипотония^{4,17}

Редки: Венозен тромбоемболизъм¹

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Ринит, диспнея²⁴

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: Сухота в устата

Чести: Констипация, диспепсия, повръщане²⁶

Нечести: Дисфагия⁸

Редки: Панкреатит¹

Хепатобилиарни нарушения

Чести: Повишаване на серумните трансаминази (ALT, AST)³, повишаване нивата на ГГТ³

Редки: Жълтеница⁶, хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: Ангиоедем⁶, синдром на Стивънс-Джонсън⁶

С неизвестна честота: Токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много редки: Рабдомиолиза

Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период

С неизвестна честота: Синдром на отнемане при новороденото³²

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: Нарушения на сексуалната функция



Редки: Приапизъм, галакторея, подуване на гърдите, менструални нарушения

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много често: Симптоми на отнемане (спиране)^{1,10}

Често: Лека астения, периферни отоци, раздразнителност, пирексия

Редки: Невролептичен малигнен синдром¹, хипотермия

Изследвания

Редки: Повишаване на креатин фосфокиназата в кръвта¹⁵

- (1) Вижте точка 4.4.
- (2) Възможно е да се появи сомнолентност, обикновено през първите две седмици на лечението, която по принцип изчезва при продължаване на приема на кветиапин.
- (3) При някои пациенти, приемащи кветиапин, е наблюдавано асимптомно повишаване (отклонение от нормата до > 3x ULN по всяко време) на нивата на серумните трансминази (ALT, AST) или на ГТТ. Това повишаване обикновено е било обратимо при продължаване на лечението с кветиапин.
- (4) Както при други антипсихотици с алфа-1-адренергична блокадна активност, кветиапин често може да предизвика ортостатична хипотония, свързана със замаяност, тахикардия, а при някои пациенти – и със синкоп, особено по време на началния период на титриране на дозата (вж. точка 4.4).
- (5) В много редки случаи е съобщавано за обостряне на съществуващ диабет.
- (6) Изчисляването на честотата на тези нежелани лекарствени реакции е въз основа само на постмаркетинговите данни.
- (7) Стойности на кръвната захар на гладно ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) или след хранене ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), отчетени поне веднъж.
- (8) Повишаване на честотата на развитие на дисфагия при прием на кветиапин, в сравнение с плацебо, е наблюдавано само в клиничните проучвания за лечение на биполярна депресия.
- (9) Въз основа на повишаване със >7% в сравнение с изходното телесно тегло. Наблюдава се предимно през началните седмици от лечението при възрастни.
- (10) В плацебо-контролираните проучвания за монотерапия на остри състояния, оценяващи налагащите спиране на лечението симптоми, с най-голяма честота са наблюдавани следните симптоми на отнемане: инсомния, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяност, раздразнителност. Една седмица след спиране на лечението честотата на тези реакции намалява значително.
- (11) Поне веднъж триглицериди ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (при пациенти на възраст ≥ 18 години) или ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (при пациенти на възраст < 18 години).
- (12) Поне веднъж холестерол ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (при пациенти на възраст ≥ 18 години) или ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (при пациенти на възраст < 18 години).
Повишаване на LDL-холестерола ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) се наблюдава много често. Средната промяна при пациентите с подобно повишаване е 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (13) Вижте текста по-долу.
- (14) Поне веднъж тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/l$.
- (15) Въз основа на съобщенията за нежелани реакции от клиничните проучвания за повишаване на креатин фосфокиназата в кръвта, което не е свързано с развитие на злокачествен невролептичен синдром.
- (16) Стойности на пролактина във всеки един момент (при пациенти на възраст >18 години): >20 $\mu g/l$ (>869,56 pmol/l) за мъже; >30 $\mu g/l$ (>1304,34 pmol/l) за жени.
- (17) Може да доведе до падане.
- (18) HDL-холестерол във всеки един момент: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) за мъже; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) за жени.
- (19) Пациенти с удължаване на QTc от <450 msec до ≥ 450 msec, при удължаване с ≥ 50 msec. В плацебо-контролираните проучвания на лечението с кветиапин средната промяна и



процентът пациенти с удължаване до клинично значими стойности са сходни в групите на кветиапин и плацебо.

- (20) Промяна от $>132 \text{ mmol/l}$ до $\leq 132 \text{ mmol/l}$, отчетена поне веднъж.
- (21) Има съобщения за случаи на суицидни помисли или суицидно поведение по време на лечението с кветиапин или скоро след спирането му (вж. точки 4.4 и 5.1).
- (22) Вижте точка 5.1.
- (23) Понижаване нивата на хемоглобина до $\leq 13 \text{ g/dl}$ ($8,07 \text{ mmol/l}$) при мъже, $\leq 12 \text{ g/dl}$ ($7,45 \text{ mmol/l}$) при жени, отчетено поне веднъж, се наблюдава при 11% от пациентите, приемащи кветиапин, във всички проучвания, включително при отворените продължения. За тези пациенти усредненото максимално понижаване в стойностите на хемоглобина по всяко време е било $-1,50 \text{ g/dl}$.
- (24) Често се съобщават заедно с изявена тахикардия, световъртеж, ортостатична хипотония и/или подлежащо сърдечно/дихателно заболяване.
- (25) Въз основа на промени от нормално изходно ниво до потенциално клинично значими стойности във всеки момент след изходното ниво при всички проучвания. Промени в общия T4, свободния T4, общия T3 и свободния T3 са определени като $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l), а промяната в TSH е $>5 \text{ mIU/l}$ по всяко време.
- (26) Въз основа на повишена честота на повръщане при пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години).
- (27) Промяна в броя на неутрофилите от $\geq 1,5 \times 10^9/l$ в началото до $<0,5 \times 10^9/l$ по всяко време през периода на лечението.
- (28) Въз основа на промени от нормално изходно ниво до потенциално клинично значими стойности във всеки момент след изходното ниво при всички проучвания. Промените в еозинофилния брой са дефинирани като $> 1 \times 10^9$ клетки/l по всяко време.
- (29) Въз основа на промени от нормално изходно ниво до потенциално клинично значими стойности във всеки момент след изходното ниво при всички проучвания. Промените в WBCs са определени като $\leq 3 \times 10^9$ клетки/l по всяко време.
- (30) Въз основа на съобщенията за нежелани реакции за метаболитен синдром от всички клинични проучвания с кветиапин.
- (31) В клинични проучвания при някои пациенти е наблюдавано влошаване на повече от един от метаболитните фактори на телото, кръвната захар и липидите (вж. точка 4.4).
- (32) Вижте точка 4.6.

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

Деца и юноши (от 10 до 17 години)

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

Честотите на нежеланите реакции са групирани в категории по следния начин: много чести ($>1/10$), чести ($>1/100$, $<1/10$), нечести ($>1/1\ 000$, $<1/100$), редки ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$) и много редки ($<1/10\ 000$).

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: Повишен апетит

Изследвания

Много чести: Повишаване на стойностите на пролактина¹, повишаване на артериалното налягане²

Нарушения на нервната система



Много често: Екстрапирамидни симптоми³

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Често: Раздразнителност⁴

- (1) Стойности на пролактина (пациенти на възраст < 18 години): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) за момчета; >26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) за момичета във всеки един момент. Повишаване на пролактина >100 µg/l е установено при по-малко от 1% от пациентите.
- (2) Въз основа на промяна до стойности, надвишаващи клинично значимите прагове (адаптирани въз основа на критериите на Националния институт по здравеопазване) или повишаване с > 20 mmHg за систолното или > 10 mmHg за диастолното артериално налягане във всеки един момент в две плацебо контролирани изпитвания за лечение на остри състояния (3-6 седмици) при деца и юноши.
- (3) Вж. точка 5.1.
- (4) Бележка: Честотата е сравнима с наблюдаваната при възрастни, но в сравнение с възрастни при деца и юноши раздразнителността може да бъде свързана с различни клинични последици.

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. +35 928903417; уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Като цяло, съобщаваните признаци и симптоми са били тези, предизвикани от прекомерна изява на известните за лекарствения продукт фармакологични ефекти, т.е. сънливост и седация, тахикардия и хипотония.

От клиничните проучвания има съобщение за летален случай след остро предозиране в доза 13,6 g, а от постмаркетинговия период – след прием на дози, най-ниските от които са 6 g кветиапин без други медикаменти. Има обаче и съобщения за оцеляване след остро предозиране в доза до 30 g.

От постмаркетинговият опит има съобщения за предозиране само с кветиапин, водещо до смърт или кома. Освен това, в хода на монотерапията с кветиапин са съобщавани и следните прояви на предозиране: удължаване на QT-интервала, гърчове, статус епилептикус, рабдомиолиза, респираторна депресия, задръжка на урината, объркване, делириум и/или възбуда.

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

Лечение на предозирането

За кветиапин няма специфичен антидот. В случай на тежка симптоматика трябва да се има предвид възможността за участие на много лекарствени продукти и е препоръчително да се провежда интензивно лечение, включващо установяване и поддържане на проходими дихателни пътища, осигуряване на адекватна оксигенация и вентилация, както и наблюдение и поддържаща терапия за сърдечно-съдовата система. Тъй като блокирането на абсорбцията при свръхдозироване не е проучено, стомашна промивка може да е показана при тежко отравяне и при възможност да се извърши до 1 час от приема. Трябва да се има предвид и прилагането на активен въглен.



В случаи на предозиране с кветиапин, рефракторната хипотония трябва да бъде овладявана със съответните мерки, като интравенозно прилагане на разтвори и/или симпатикомиметици. Епинефрин и допамин трябва да се избягват, тъй като възбуждането на бета-рецепторите може да задълбочи хипотонията в условията на кветиапин-предизвиканата алфа-блокада.

Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да се продължат докато пациентът се възстанови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици.
АТС код: N05A H04

Механизъм на действие

Кветиапин е атипичен антипсихотичен агент. Кветиапин и активният човешки плазмен метаболит норкветиапин взаимодействат с широк спектър невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и норкветиапин показват афинитет към мозъчни серотонинови (5HT₂) и допаминови D₁- и D₂- рецептори. Смята се, че за клиничните антипсихотични свойства и тенденцията към ниска честота на нежеланите екстрапирамидни симптоми (EPS) на кветиапин, в сравнение с типичните антипсихотици, допринася съчетанието от рецепторен антагонизъм с висока селективност спрямо 5HT₂-рецепторите, в сравнение с D₂-рецепторите. В допълнение, норкветиапин има висок афинитет към норепинефриновия транспортен белтък (NET). Кветиапин и норкветиапин имат също висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните α₁ рецептори, с по-малък афинитет към адренергичните α₂ и серотониновите 5HT_{1A} рецептори. Кветиапин няма значим афинитет към мускариновите или към бензодиазепиновите рецептори.

Фармакодинамични ефекти

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност, като условно-рефлекторно избягване. Той също така блокира действието на допаминовите агонисти, което се доказва или поведенчески, или електрофизиологично, и повишава концентрациите на допаминовите метаболити – неврохимичен показател за D₂-рецепторна блокада.

В предклиничните изследвания за определяне на потенциала за предизвикване на ЕПС, кветиапин се различава от типичните антипсихотици и има атипичен профил. При продължителен прием кветиапин не предизвиква D₂-рецепторна свръхчувствителност. В дози, предизвикващи ефикасна D₂-рецепторна блокада, кветиапин причинява само слаба каталепсия. При продължителен прием кветиапин показва селективност спрямо лимбичната система чрез предизвикване на деполаризационна блокада на мезолимбичните, но не и на нигро-стриарните допаминергични неврони. При краткотрайно и дълготрайно приложение, кветиапин показва минимална тенденция към предизвикване на дистония при сенсibiliзирани или несенсибилизирани с халоперидол маймуни от рода *Cebus* (вж. точка 4.8).

Клинична ефикасност

Шизофрения

В три плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с шизофрения, приемащи различни дози кветиапин, не се наблюдава разлика между групите, лекувани с кветиапин и тези с плацебо по отношение на честотата на изява на ЕПС (екстрапирамидни симптоми) или на употреба на съпътстващо лечение с антихолинергични медикаменти. При друго, плацебо-контролирано проучване с прилагане на фиксирани дози кветиапин в границите от 75 до 750 mg/дневно, не е наблюдавано увеличаване честотата на ЕПС или на прилагането на съпътстващо антихолинергично лечение.



Дългосрочната ефикасност на кветиапин филмирани таблетки за профилактика на пристъпите на шизофрения не е била проверявана в слепи клинични проучвания. В отворени проучвания при пациенти с шизофрения кветиапин е бил ефективен за поддържане на клинично подобрене по време на продължително лечение при тези пациенти, които показват начален терапевтичен отговор, което предполага и известна дългосрочна ефикасност.

Биполарно разстройство

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

При лечението на умерени до тежки манийни епизоди кветиапин е показал по-висока ефикасност, в сравнение с плацебо, за намаляване на манийните симптоми в 3-та и 12-та седмици при две монотерапевтични проучвания. Няма данни от дългосрочни проучвания, които да показват ефективността на кветиапин по отношение предотвратяване последваща поява на манийни или депресивни епизоди. Данните от комбинираното прилагане на кветиапин с дивалпроекс или литий при остри умерени до тежки манийни епизоди в 3-та и 6-та седмици са ограничени; при все това комбинираната терапия е била добре понесена. Данните са показали адитивен ефект в 3-та седмица. Второ проучване не е демонстрирало адитивен ефект в 6-та седмица. Средната доза на кветиапин за последната седмица при повлиялите се е била приблизително 600 mg/дневно и приблизително 85% от повлиялите се са получавали дози в границите от 400 до 800 mg/дневно.

В четири клинични проучвания с продължителност от 8 седмици при пациенти с умерени до тежки депресивни епизоди при биполарно тип I и биполарно тип II разстройство, прилагането на 300 mg и 600 mg кветиапин е било значително по-ефикасно, в сравнение с това на лекуваните с плацебо пациенти, по отношение на проследяваните клинични показатели: средно подобрене по MADRS (the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) и отговор, дефиниран като най-малко 50%-но подобрене в общия скор по MADRS, в сравнение с изходното ниво. Не е имало разлика в степента на повлияването между пациентите, които са получавали 300 mg кветиапин и тези, които са получавали доза от 600 mg.

Във фазата на продължение, при две от тези проучвания е било демонстрирано, че продължителното лечение на пациенти, повлияли се от прилагането на кветиапин в дози от 300 или 600 mg, е било ефикасно, в сравнение с лечението с плацебо по отношение на депресивните симптоми, но не и по отношение на манийните симптоми.

В две проучвания върху предотвратяване на рецидиви, оценяващи комбинираното прилагане на кветиапин с тимостабилизатори при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди, комбинацията с кветиапин е била по-ефикасна, в сравнение със самостоятелно прилаганите тимостабилизатори, по отношение на удължаване на времето до рецидива на разстройството на настроението (маниен, смесен или депресивен епизод). Кветиапин е бил прилаган два пъти дневно, при обща дневна доза от 400 mg до 800 mg, като комбинирана терапия с литий или валпроат.

В дългосрочно проучване (с продължителност на лечението до 2 години), оценяващо предотвратяването на рецидиви при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди, кветиапин е бил по-ефикасен, в сравнение с плацебо, по отношение на удължаване на времето до рецидива на разстройството на настроението (маниен, смесен или депресивен епизод) при пациенти с биполарно разстройство тип I. Броят на пациентите с епизод на разстройството на настроението е бил съответно 91 (22,5%) в групата на кветиапин, 208 (51,5%) в групата с плацебо и 95 (26,1%) в групата на лекуваните с литий. При пациентите, повлияли се от кветиапин, когато се сравнява дългосрочното лечение с кветиапин с преминаването към литий,



результатите са показали, че преминаването към лечението с литий не изглежда свързано с удължаване на времето до рецидива на разстройството на настроението.

Клиничните проучвания са показали, че кветиапин е ефективен при шизофрения и мания, когато се прилага два пъти дневно, въпреки че полуживотът му е около 7 часа. Това е било потвърдено от изследване с позитрон емисионна томография (ПЕТ), което е показало, че кветиапин се свързва с 5HT₂- и D₂-рецепторите в продължение до 12 часа. Безопасността и ефикасността на дози, надхвърлящи 800 mg/дневно, не са били изследвани.

Клинична безопасност

В краткосрочните, плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с шизофрения и биполарно манично разстройство общата честота на екстрапирамидните симптоми е сходна с тази при плацебо (шизофрения: 7,8% за кветиапин и 8,0% за плацебо; биполарно манично разстройство: 11,2% за кветиапин и 11,4% за плацебо). При лекуваните с кветиапин участници в краткосрочните плацебо-контролирани клинични изпитвания при тежко депресивно разстройство (ТДР) и при биполарно депресивно разстройство е установена по-висока честота на развитие на екстрапирамидни симптоми в сравнение с получаващите плацебо. В краткосрочните, плацебо-контролирани проучвания на биполарно депресивно разстройство общата честота на екстрапирамидните симптоми е 8,9% за кветиапин и 3,8% за плацебо. В краткосрочните, плацебо-контролирани клинични проучвания за монотерапия на тежко депресивно разстройство общата честота на екстрапирамидните симптоми е 5,4% за кветиапин таблетки с удължено освобождаване и 3,2% за плацебо. В краткосрочно, плацебо-контролирано проучване с монотерапия на тежко депресивно разстройство при пациенти в напреднала възраст, общата честота на екстрапирамидните симптоми е 9,0% за кветиапин таблетки с удължено освобождаване и 2,3% за плацебо. Общо за биполарна депресия и ТДР честотата на поява на отделните нежелани реакции (напр. акатизия, екстрапирамидни нарушения, тремор, дискинезия, дистония, безпокойство, неволеви мускулни съкращения, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) е ниска и не надвишават 4% в която и да е терапевтична група.

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

По-дългосрочните проучвания за профилактика на рецидив са с открит период (вариращ от 4 до 36 седмици), през който пациентите се лекуват с кветиапин, последван от рандомизиран период на отнемане, през който пациентите се рандомизират да получават кветиапин или плацебо. При рандомизираните да получават кветиапин пациенти средното увеличаване на телесното тегло през открития период е с 2,56 kg, а средното увеличаване на телесното тегло до 48-ата седмица на рандомизирания период е с 3,22 kg в сравнение с изходната стойност. При рандомизираните да получават плацебо пациенти средното увеличаване на телесното тегло през открития период е с 2,39 kg, а средното увеличаване на телесното тегло до 48-ата седмица от рандомизирания период е с 0,89 kg в сравнение с изходната стойност.

В плацебо-контролираните проучвания при пациенти в напреднала възраст със свързана деменция психоза, честотата на мозъчносъдовите нежелани реакции на 100 пациентогодиия е по-висока при лекуваните с кветиапин пациенти, отколкото при получаващите плацебо.



При всички краткосрочни плацебо-контролирани проучвания с монотерапия при пациенти с изходен брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/l$, честотата на поява на поне един случай на брой на неутрофилите $< 1,5 \times 10^9/l$, е била 1,9% при пациентите, лекувани с кветиапин, в сравнение с 1,3% за лекуваните с плацебо. Честотата на поява на стойности от $>0,5 - <1,0 \times 10^9/l$ е била една и съща (0,2%) при пациентите, лекувани с кветиапин и при тези, приемали плацебо. Във всички клинични проучвания (плацебо-контролирани, отворени, контролирани с активно вещество) при пациенти с изходен брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/l$, честотата на поява на поне един случай на брой на неутрофилите $<1,5 \times 10^9/l$, е била 2,9% и $<0,5 \times 10^9/l$ е била 0,21% при пациентите, лекувани с кветиапин.

Лечението с кветиапин е свързано с дозо-зависимо понижаване на нивата на тиреоидните хормони. Честотата на промените в TSH е 3,2% за кветиапин в сравнение с 2,7% за плацебо. В тези проучвания честотата на съответните, потенциално клинично значими промени в нивата на T₃, T₄ и TSH е била рядка, като наблюдаваните промени на тиреоидните хормони не са свързани с клинично изявен хипотиреоидизъм. Намалването на общия и свободния T₄ е максимално в първите шест седмици на лечението с кветиапин, без по-нататъшно снижаване при дългосрочно лечение. В около 2/3 от всички случаи прекратяване на лечението с кветиапин е свързано с обратно развитие на ефектите върху общия и свободен T₄, независимо от продължителността на лечението.

Катаракта/помътняване на лещата

В 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 пациенти с повишена степен на помътняване на лещата не е била по-висока при пациентите, лекувани с кветиапин (4%) в сравнение с тези с рисперидон (10%), за пациенти с най-малко 21 месеца на експозиция.

Деца и юноши (от 10 до 17 години)

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

При проучването за лечение на манийни разстройства разликата между първоначалната стойност и средната промяна на LS (last squares, най-малките квадрати) на общия скор по скалата на Йънг за оценка на манийните разстройства (YMRS, the Young Mania Rating Scale) (активни минус плацебо) е била -5,21 за кветиапин в доза 400 mg дневно и -6,56 за кветиапин от 600 mg дневно. Делът на повлиялите се (YMRS подобрене $>50\%$) е бил 64% за кветиапин от 400 mg дневно, 58% за кветиапин от 600 mg дневно и 37% за плацебо групата.

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 понижението $\geq 30\%$ в сравнение с изходната стойност на общия резултат по PANSS. И при манийни разстройства, и при шизофрения, по-високите дози дават по-ниска честота на отговор.

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



26-седмично открито удължаване на проучванията за лечение на остри състояния (n=380 пациента) с гъвкаво дозиране на кветиапин в дози 400-800 mg/дневно, осигури допълнителни данни, касаещи безопасността. Повишаване на артериалното налягане и повишен апетит, екстрапирамидни симптоми и повишаване на серумния пролактин, съобщавани при деца и юноши, са с по-висока честота, отколкото при възрастни пациенти (вж. точки 4.4 и 4.8).

Екстрапирамидни симптоми

В краткосрочно плацебо-контролирано проучване на монотерапия с кветиапин при юноши (на възраст от 13 до 17 години) с шизофрения, общата честота на развитие на екстрапирамидни симптоми е 12,9% за кветиапин и 5,3% за плацебо, макар честотата на отделните нежелани реакции (напр. акатизия, тремор, екстрапирамидни нарушения, хипокинезия, неспокойствие, психомоторна хиперактивност, мускулна ригидност, дискинезия) да не надвишава 4,1% в нито една от групите. В краткосрочно, плацебо-контролирано проучване с монотерапия при деца и юноши (на възраст от 10 до 17 години) с биполарно манично разстройство, общата честота на развитие на екстрапирамидни симптоми е 3,6% за кветиапин и 1,1% за плацебо. В дългосрочно отворено проучване за лечение на шизофрения и биполарно манично разстройство общата честота на развитие на свързани с лечението ЕПС е 10%.

Увеличаване на телесното тегло

В краткосрочни клинични проучвания при педиатрични пациенти (на възраст от 10 до 17 години) телесното тегло се е увеличило с $\geq 7\%$ при 17% от лекуваните с кветиапин пациенти и при 2,5% от приемалите плацебо. С цел корекция по отношение на нормалното наддаване на тегло за дълъг период от време като показател за клинично значима промяна е използвано повишаването с поне 0,5 стандартни отклонения на индекса на телесна маса (ИТМ). Този критерий е покрит от 18,3% от пациентите, лекувани с кветиапин в продължение на поне 26 седмици.

Самоубийство/суицидни помисли или клинично влошаване

В краткосрочни плацебо-контролирани клинични проучвания при педиатрични пациенти с шизофрения, за възрастовата група <18 години честотата на свързаните със самоубийство инциденти е 1,4% (2/147) за кветиапин и 1,3% (1/75) за плацебо. В краткосрочни плацебо-контролирани клинични проучвания при педиатрични пациенти с биполарно манично разстройство, за възрастовата група <18 години честотата на свързаните със самоубийство инциденти е 1,0% (2/193) за кветиапин и 0% (0/90) за плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кветиапин се абсорбира добре и се метаболизира значително при перорално приложение. Бионаличността на кветиапин не се повлиява значимо от приемането заедно с храна. Равновесните пикови моларни концентрации на активния метаболит норкветиапин са 35% от наблюдаваните за кветиапин. Фармакокинетиките на кветиапин и норкветиапин са линейни в рамките на одобрения диапазон на дозиране.

Разпределение

Кветиапин се свързва с плазмените протеини в приблизително 83%.

Биотрансформация

Кветиапин се метаболизира интензивно в черния дроб, като на изходното съединение се падат под 5% от непроменения лекарствен материал в урината или фекалиите след въвеждане на радиоактивно-белязан кветиапин.

Проучванията *in vitro* са установили, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за метаболитите на кветиапин, медиран от цитохром P450. Норкветиапин се формира и елиминира първично чрез CYP3A4.



Приблизително 73% от радиоактивността се екскретира с 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. 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 метаболитите от цитохром P450 метаболитизъм на другото лекарство. Резултатите от изследвания при животни показват, че кветиапин може да индуцира ензимите на цитохром P450. В специфично проучване за взаимодействия при пациенти с психози обаче, след прием на кветиапин не е наблюдавано повишаване на активността на цитохром P450.

Елиминиране

Елиминационните периоди на полуживот на кветиапин и на норкветиапин са приблизително 7 и 12 часа съответно. Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активния метаболит в човешката плазма норкветиапин, която се отделя в урината, е <5%.

Специални групи пациенти

Пол

Фармакокинетиката на кветиапин не се различава при мъже и жени.

Пациенти в нареднала възраст

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

Пациенти с бъбречно увреждане

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

Пациенти с чернодробно увреждане

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

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

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

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 – *Synotolagus* – хипертрофия на фоликуларните клетки на щитовидната жлеза, намаляване



плазмените нива на T₃, понижаване на концентрацията на хемоглобина и понижаване на броя на червените и белите кръвни клетки; а при кучета – помътняване на лещата и катаракта. (За катаракта/помътняване на лещата вж. точка 5.1).

Като се имат предвид тези находки, ползите от лечението с кветиапин трябва да се преценят спрямо рисковете за безопасността на пациента.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Повидон (K= 25)
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Глицерин дибехенат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Обвивка:

Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Макрогол 4000
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен окис (E172) (таблетки от 100 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/AL блистер
AL/AL блистер

Количества в една опаковка:
Блистери:

Концентрация в таблетките (опаковка)	Съдържание в кутия	Блистери
100 mg филмирани таблетки	20 филмирани таблетки	2 блистера по 10 филмирани
таблетки	30 филмирани таблетки	3 блистера по 10 филмирани
таблетки	50 филмирани таблетки	10 блистера по 5 филмирани
таблетки	50 филмирани таблетки	5 блистера по 10 филмирани
таблетки	60 филмирани таблетки	6 блистера по 10 филмирани



таблетки	90 филмирани таблетки	9 блистера по 10 филмирани
таблетки	100 филмирани таблетки	10 блистера по 10 филмирани

Концентрация в таблетките (опаковка)	Съдържание в кутия	Блистери
200 mg филмирани таблетки таблетки	10 филмирани таблетки	1 блистер с 10 филмирани
таблетки	20 филмирани таблетки	2 блистера по 10 филмирани
таблетки	30 филмирани таблетки	3 блистера по 10 филмирани
таблетки	50 филмирани таблетки	10 блистера по 5 филмирани
таблетки	50 филмирани таблетки	5 блистера по 10 филмирани
таблетки	60 филмирани таблетки	6 блистера по 10 филмирани
таблетки	90 филмирани таблетки	9 блистера по 10 филмирани
таблетки	100 филмирани таблетки	10 блистера по 10 филмирани

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

100 mg филмирани таблетки: 20090222
200 mg филмирани таблетки: 20090223

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

21.05.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември, 2013

