

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Теваквел XR 50 mg таблетки с удължено освобождаване
Tevaquel XR 50 mg prolonged-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка от 50 mg съдържа 50 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапинов фумарат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Кафява, с форма на капсула филмирана таблетка, с приблизителни размери 6,5 mm x 16,3 mm, с вдлъбнато релефно означение "Q 50" от едната страна на таблетката и гладка от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Теваквел XR 50 mg таблетки с удължено освобождаване е показан за:

- Лечение на шизофрения, включително:
 - Предотвратяване на рецидив при стабилни пациенти с шизофрения, които са на поддържаща терапия с кветиапин.
- Лечение на биполарно разстройство:
 - За лечение на умерено тежки до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство
 - За лечение на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство
 - За предотвратяване на рецидив при пациенти с биполарно разстройство, при които манийните или депресивни епизоди са се повлияли от лечение с кветиапин.
- Допълнение към лечението на големи депресивни епизоди при пациенти с голямо депресивно разстройство (ГДР), при които е постигнат субоптимален отговор на монотерапия с антидепресанти (вж. т. 5.1). Преди да започне лечение, клиницистът трябва да прецени профила на безопасност на кветиапин (вж. т. 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

За всяко показание има различни терапевтични схеми. Затова трябва да е сигурно, че пациентите получават ясна информация за подходящата за тяхното състояние дозировка.

Теваквел XR 50 mg таблетки с удължено освобождаване трябва да се прилага веднъж дневно на гладно. Таблетките трябва да се поглъщат цели, без да се разчупват, дъвчат или разтрошават.

Възрастни:

За лечение на шизофрения и умерено тежки до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство

Теваквел XR 50 mg таблетки с удължено освобождаване трябва да се приема най-малко един час преди хранене. Дневната доза в началото на терапията е 300 mg на Ден 1 и 600 mg на Ден 2. Препоръчителната дневна доза е 600 mg, макар че ако е клинично оправдано, дозата може да бъде повишена до 800 mg дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на пациента, дозата

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20120098
Разрешение №	И-16765 / 14.02.2012
Одобрение №	/



трябва да бъде адаптирана в ефективния дозов диапазон от 400 до 800 mg дневно. За поддържаща терапия при лечение на шизофрения не е необходимо адаптиране на дозата.

За лечение на депресивни епизоди при биполарно разстройство

Теваквел XR 50 mg таблетки с удължено освобождаване трябва да се приема преди лягане. Общата дневна доза за първите четири дни от терапията е 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4). Препоръчителната дневна доза е 300 mg. В клинични проучвания не е наблюдавана допълнителна полза в групата пациенти на лечение с 600 mg в сравнение с групата пациенти на лечение с 300 mg. (вж. точка 5.1). Отделни пациенти може да се повлияят от доза 600 mg. Лечението с дози по-високи от 300 mg трябва да се започва от лекари с опит в лечението на биполарни разстройства. При отделни пациенти с по-слаба поносимост към лекарството, в клинични проучвания е било установено, че би могло да се обсъди понижаване на дозата до най-малко 200 mg.

За предотвратяване на рецидив при пациенти с биполарно разстройство

За предотвратяване на рецидив на манийни, смесени или депресивни епизоди при биполарно разстройство пациентите, които са се повлияли от Теваквел XR 50 mg таблетки с удължено освобождаване в острата фаза трябва да продължат терапията си с Теваквел XR в същата доза, приемана преди лягане. Дозата на Теваквел XR 50 mg таблетки с удължено освобождаване може да бъде адаптирана в зависимост от клиничния отговор и поносимост на отделния пациент, в диапазона от 300 mg до 800 mg дневно. Важно е за поддържаща терапия да се използва най-ниската ефективна доза.

За допълнително лечение на голям депресивен епизод при ГДР

Теваквел XR 50 mg таблетки с удължено освобождаване трябва да се приема преди лягане. Дневната доза в началото на терапията е 50 mg на Ден 1 и 2 и 150 mg на Ден 3 и 4. Антидепресивен ефект е наблюдаван при дози 150 и 300 mg дневно в краткосрочни клинични проучвания като допълнителна терапия (с амитриптилин, бупропион, циталопрам, дулоксетин, есциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин и венлафаксин – вж. точка 5.1) и при доза 50 mg дневно в краткосрочни клинични проучвания като монотерапия. Съществува повишен риск от поява на нежелани реакции при прием на по-високи дози. Затова клиницистите трябва да са сигурни, че използват най-ниската ефикасна доза, като лечението се започва с доза 50 mg дневно. Необходимостта от повишаване на дозата от 150 до 300 mg дневно трябва да се основава на оценката на всеки отделен пациент.

Преминаване от кветиапин таблетки с незабавно освобождаване

За по-удобно дозиране, пациентите, които в момента са на лечение с отделни дози кветиапин таблетки с незабавно освобождаване може да преминат на лечение с Теваквел XR таблетки с удължено освобождаване в еквивалентна обща дневна доза, приемана веднъж дневно. Може да се наложи адаптиране на дозата за всеки отделен пациент.

Пациенти в старческа възраст

Както при всички антипсихотици и антидепресанти, Теваквел XR трябва да се прилага повишено внимание при пациенти в старческа възраст, особено в началния период на дозиране. Може да се необходимо честотата на титриране на дозата на Теваквел XR да е по-бавна, а дневната терапевтична доза да е по-ниска от обичайната за по-млади пациенти. Средният плазмен клирънс на кветиапин е бил редуциран с 30% до 50% при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти. При пациенти в старческа възраст лечението трябва да започни с доза от 50 mg дневно. Дозата може да бъде повишавана с 50 mg дневно до достигане на ефективна доза в зависимост от клиничния отговор и индивидуалната поносимост на пациента.

При пациенти в старческа възраст с големи депресивни епизоди в рамките на ГДР, лечението трябва да започне с доза 50 mg дневно от Ден 1 - 3, с увеличение на дозата до 100 mg дневно на Ден 4 и 150 mg дневно на Ден 8. Трябва да се използва най-ниската ефикасна доза, като лечението се започва с доза от 50 mg дневно. Ако въз основа на преценката на всеки отделен пациент се налага увеличаване на дозата до 300 mg дневно, това не трябва да се става преди Ден 22 от лечението.

Ефикасността и безопасността не са били оценявани при пациенти над 65-годишна възраст с депресивни епизоди в рамките на биполарно разстройство.



Деца и юноши

Кветиапин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липса на данни подкрепящи използването му в тази възрастова група. Наличните данни от плацебо контролирани клинични проучвания с кветиапин 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 голяма степен от черния дроб. Затова трябва да се използва предпазливо при пациенти с установено чернодробно увреждане, особено по време на началния период на дозиране. Лечението на пациенти с чернодробно увреждане трябва да започне с 50 mg дневно. Дозата трябва да се повишава с 50 mg дневно до достигане на ефективната доза в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на всеки отделен пациент.

4.3 Противопоказания

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

Едновременното приложение на инхибитори на цитохром Р450 3А4 като HIV-протеазни инхибитори, азолови антифунгални продукти, еритромицин, кларитромицин и нефазодон е противопоказано (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като кветиапин е показан за лечение на шизофрения, биполарно разстройство и Допълнение към лечението на големи депресивни епизоди при пациенти с ГДР, профилът на безопасност трябва да се преценява за всеки отделен пациент в зависимост от диагнозата на пациента и прилаганата доза.

Дългосрочната ефикасност и безопасност при пациенти с ГДР не са оценявани като допълнение към лечението до момента, но при възрастни пациенти са оценявани е като монотерапия (вж. точка 5.1)

Деца и юноши (10 до 17 години)

Употребата на кветиапин не се препоръчва при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липса на данни подкрепящи използването му в тази възрастова група. Клиничните проучвания с кветиапин са показали, че в допълнение към известния профил на безопасност при възрастни (вж. точка 4.8), определени нежелани реакции са наблюдавани в по-висока честота при деца и юноши в сравнение с възрастни пациенти (повишен апетит, повишаване на серумния пролактин и екстрапирамидни симптоми), а една нежелана реакция не е била наблюдавана преди това в клинични проучвания с възрастни пациенти (повишаване на артериалното налягане). Освен това при деца и юноши са били наблюдавани промени в показателите за функцията на щитовидната жлеза.

Освен това, дългосрочните последици на лечението с кветиапин върху растежа и съзряването не са били проучвани за период по-дълъг от 26 седмици. Дългосрочните последици върху когнитивното и поведенческо развитие не са известни.

В плацебо контролирани клинични проучвания провеждани при деца и юноши на лечение с кветиапин, кветиапин е бил асоцииран с повишена честота на екстрапирамидната симптоматика (ЕПС) в сравнение с плацебо при пациенти лекувани за шизофрения и биполарна мания (вж. точка 4.8).

Опити за самоубийство/суицидни мисли или влошаване на клиничното състояние

Депресията се свързва с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и опити за самоубийство (суицидно свързани събития). Този риск персистира до настъпване на сигурна ремисия. Тъй като



подобрието може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от започване на лечението, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани до поява на подобрието. Клиничният опит е показал, че рискът от опит за самоубийство може да се повиши в ранните етапи от възстановяването.

В допълнение лекарите трябва да имат предвид потенциалния риск от суицидно свързани събития след внезапно спиране на лечението с кветиапин поради известните рискови фактори за лекуваното заболяване.

Други психични състояния за които се предписва кветиапин също може да са свързани с повишен риск от суицидно свързани събития. Освен това тези състояния може да се развият като съпътстващи заболявания при големи депресивни епизоди.

Пациенти с анамнеза за суицидно свързани събития или такива с чести суицидни идеации преди започване на лечението са с повишен риск за суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно мониторираны по време на лечението. Мета анализ на плацебо контролирани клинични проучвания за приложение на антидепресанти при възрастни пациенти с психични нарушения е показал, повишен риск от развитие на суицидно поведение при пациенти под 25 години на лечение с антидепресанти в сравнение с пациентите на лечение с плацебо.

Медикаментозното лечение особено в началото на лечението и след корекция на дозата трябва да се провежда в условията на стриктен контрол на пациентите, особено на тези с повишен риск. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да бъдат предупреждавани да наблюдават за влошаване на клиничното състояние, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и незабавно да потърсят медицинска помощ при наличие на ако такива симптоми.

В краткосрочни плацебо контролирани клинични проучвания с пациенти с големи депресивни епизоди в рамките на биполарно разстройство е наблюдаван повишен риск от суицидно свързани събития при млади възрастни пациенти на лечение с кветиапин (на възраст под 25 години) в сравнение с пациенти на лечение с плацебо (3,0% спрямо 0% съответно). В клинични проучвания с пациенти с ГДР честотата на суицидно свързани събития при млади възрастни пациенти (на възраст под 25 години) е била 2,1 % (3/144) за пациенти на лечение с кветиапин и 1,3 % (1/75) за пациенти на лечение с плацебо.

Екстрапирамидни симптоми

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

Употребата на кветиапин е свързана с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или измъчващо неспокойствие и необходимост от чести движения, придружавани от неспособност на пациента да седи или стои. Вероятността за развитие на акатизия е най-голяма през първите няколко седмици от лечението. При пациенти, които развият такива симптоми, повишаването на дозировката може да е вредно.

Тардивна дискинезия

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

Сомнолентност и замаяност

Лечението с кветиапин свързано със сомнолентност и сродни симптоми като седация (вж. точка 4.8). В клинични проучвания за лечение на пациенти с биполарна депресия и голямо депресивно разстройство, появата на сомнолентност обикновено е в рамките на първите 3 дни от започване на лечението и е била предимно лека до умерено интензивна. Пациенти с биполарна депресия и тежки депресивни епизоди в рамките на ГДР с тежки прояви на сомнолентност, може да се нуждаят от по-



чести прегледи в продължение на поне 2 седмици след развитието на сомнолентостта или до подобряване на симптомите и прекратяване на лечението.

Лечението с кветиапин се свързва с поява на ортостатична хипотония и свързана с нея замаяност (вж. точка 4.8), която както сомнолентостта се проявява обикновено в началния период на титриране на дозата. Това може да увеличи случаите на инцидентни наранявания (падания), особено при пациенти в старческа възраст. Следователно пациентите трябва да бъдат съветвани да внимават докато не свикнат с потенциалните ефекти на лекарството.

Сърдечно-съдови заболявания

Теваквел XR трябва да се прилага с внимание при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдово заболяване или други състояния, предразполагащи към хипотония. Кветиапин може да индуцира появата на ортостатична хипотония, особено в периода на първоначално титриране на дозата и следователно трябва да се прецени необходимостта от редуция на дозата или по-постепенно титриране на дозата, ако това се случи. При пациенти със съпътстващо сърдечно-съдово заболяване, трябва да се обсъди схема на по-бавно титриране на дозата.

Припадъци

В контролирани клинични проучвания не е имало разлика в честотата поява на припадъци при пациенти на лечение с кветиапин или плацебо. Както и при другите антипсихотици, препоръчва се внимание при лечение на пациенти с анамнеза за припадъци (вж. точка 4.8).

Невролептичен малигнен синдром

Невролептичният малигнен синдром се асоциира с антипсихотична терапия, включително кветиапин (вж. точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, нарушен психичен статус, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност и повишена креатинфосфокиназа. В такъв случай лечението с кветиапин трябва да бъде прекратено и да се започне подходящо лечение.

Тежка неутропения

В клинични проучвания с кветиапин не често е съобщавано за тежка неутропения (неутрофилен брой $< 0,5 \times 10^9/L$). Повечето случаи на тежка неутропения са наблюдавани в рамките на няколко месеца от началото на терапията с кветиапин. Не е установена връзка с прилаганата доза. По време на постмаркетинговия опит, левкопенията и/или неутропенията преминават след прекратяване на терапията с кветиапин. Възможните рискови фактори за неутропения включват предшестваш нисък брой на левкоцитите (WBC) и анамнеза за лекарствено индуцирана неутропения. Приемът на кветиапин трябва да се прекрати 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 надхвърли $1,5 \times 10^9/L$). (вж. точка 5.1).

Взаимодействия

Виж също точка 4.5.

Едновременната употреба на кветиапин с мощни индуктори на чернодробните ензими като карбамазепин или фенитоин, значително намалява системната плазмена концентрация на кветиапин, което може да повлияе ефикасността на терапията с кветиапин. При пациенти, получаващи индуктор на чернодробните ензими, започване на лечение с кветиапин трябва да става само ако лекуващият лекар прецени, че ползата от кветиапин привишава риска от отстраняване на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора да става постепенно и ако е необходимо да се заменен от неиндуктор (например натриев валпроат).

Телесно тегло

При пациенти на лечение с кветиапин е било съобщено за повишаване на телесното тегло, поради което същото трябва да бъде мониторирано и контролирано, ако се прецени, че е ^{клинично} необходимо и в съответствие с антипсихотичните указания (вж. точки 4.8 и 5.1).

Хипергликемия



По време на терапия с кветиапин рядко е съобщавано за хипергликемия и/или развитие или изостряне на съществуващ захарен диабет, в редки случаи свързан с кетоацидоза или кома, включително и фатални случаи (вж. точка 4.8). В някои случаи е съобщавано за предшестващо повишаване на телесното тегло, което може би е предразполагащ фактор. Препоръчва се подходящо клинично мониториране в съответствие с антипсихотичните указания. Пациентите на лечение с други антипсихотици включително кветиапин, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва редовно да бъдат мониторирани за влошаване на гликемичния контрол. Необходим е редовен контрол на телесното тегло.

Липиди

В клинични проучвания с кветиапин е било установено повишаване на триглицеридите, LDL и общия холестерол и понижаване на HDL-холестерола (вж. точка 4.8). Промените в серумните липиди се лекуват според клиничната необходимост.

Метаболитен риск

Като се имат предвид наблюдаваните в клиничните проучвания промени в телесното тегло, кръвната захар (вж. хипергликемия) и серумните липиди, вероятно е възможно влошаване на профила на метаболитния риск при някои пациенти, което следва да се лекува ако е клинично необходимо (вж. също точка 4.8).

Удължаване на QT-интервала

В клинични проучвания и при употреба в съответствие с КХП, употребата на кветиапин не е била асоцииран с персистиращо удължаване на абсолютните QT-интервали. Все пак при предозирание (вж. точка 4.9) и от постмаркетинговия опит в терапевтични дози (вж. точка 4.8) е било наблюдавано удължаване на QT-интервала. Както и при други антипсихотици, кветиапин трябва да се предписва с внимание при пациенти със сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължаване на QT-интервала. Внимание е необходимо и когато кветиапин се изписва едновременно с лекарства за които се знае, че удължават QT-интервала или с невролептици, особено при пациенти в старческа възраст, пациенти с вроден QT-синдром, конгестивна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

Прекратяване на лечението

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

Пациенти в старческа възраст с психоза асоциирана с деменция

Кветиапин не е одобрен за лечение на психоза асоциирана с деменция.

В рандомизирани плацебо контролирани клинични проучвания в популация с деменция с някои атипични антипсихотици, е било наблюдавано приблизително 3-кратно увеличение на риска от мозъчно-съдови нежелани събития. Механизмът за това увеличение на риска не е известен. Увеличен риск не може да се изключи и за други антипсихотици или други групи пациенти. Кветиапин трябва да се използва предпазливо при пациенти с рискови фактори за инсулт.

В мета анализ на атипични антипсихотични лекарства е съобщено, че пациенти в старческа възраст с психоза свързана с деменция са с повишен риск от смърт в сравнение с пациенти на лечение с плацебо. Все пак в две 10-седмични плацебо контролирани проучвания на кветиапин в същата популация пациенти (n=710; средна възраст 83 години; възрастов диапазон 56-99 години), честотата на смъртност в групата пациентите на лечение с кветиапин е била 5,5% спрямо 3,2% в групата пациенти на лечение с плацебо. Пациентите в тези проучвания са починали от различни причини, които са в съответствие с очакванията за тази популация. Тези данни не установяват причинно следствена връзка между терапията с кветиапин и смърт при пациенти в старческа възраст с деменция.

Дисфагия



При прием на кветиапин е съобщавано за дисфагия (вж. точка 4.8 Нежелани реакции). Кветиапин трябва да се използва с внимание при пациенти с анамнеза за аспирационна пневмония.

Венозна тромбоемболия (ВТЕ)

При приложение на антипсихотични лекарствени продукти са докладвани случаи на венозна тромбоемболия (ВТЕ). Тъй като пациентите лекувани с антипсихотици често са с придобити рискови фактори за ВТЕ, преди и по време на лечението с кветиапин трябва да се идентифицират всички възможни рискови фактори и да се предприемат профилактични мерки.

Допълнителна информация

Данните за комбинацията на кветиапин с дивалпроекс или литий в остри умерено тежки до тежки манични епизоди са ограничени; все пак комбинираната терапия е била понасяна добре (вж. точки 4.8 и 5.1). Данните са показали адитивен ефект в третата седмица.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Предвид главно ефектите на кветиапин върху централната нервна система, кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание в комбинация с други централно-действащи вещества и алкохол.

Цитохром Р450 (СУР) 3А4 е ензим, който е отговорен преди всичко за цитохром Р450-медирания метаболизъм на кветиапин. В едно проучване за лекарствени взаимодействия при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (в доза 25 mg) с кетоназол, известен инхибитор на СУР3А4 е предизвикало 5- до 8-кратно повишаване на АUC на кветиапин. Въз основа на това едновременната употреба на кветиапин с инхибитори на СУР3А4 е противопоказана. Освен това не се препоръчва кветиапин да се приема заедно със сок от грейпфрут.

В клинично проучване с многократно прилагане при пациенти за оценка на фармакокинетиката на кветиапин, прилаган преди и по време на терапия с карбамазепин (известен индуктор на чернодробен ензим), едновременното приложение на карбамазепин значително повишава клирънса на кветиапин. Това повишаване на клирънса е намалило системната експозиция на кветиапин (измерена чрез АUC) до средно 13% от експозицията по време на самостоятелно приложение на кветиапин; все пак при някои пациенти е наблюдаван по-силен ефект. Като следствие от това взаимодействие може да се наблюдават по-ниски плазмени концентрации, което би могло да промени ефикасността на терапията с кветиапин. Едновременното приложение на кветиапин и фенитоин (друг индуктор на микрозомалните ензими) е предизвикало изразено повишаване на клирънса на кветиапин с приблизително 450%. При пациенти, получаващи индуктор на чернодробните ензими, започване на терапия с кветиапин трябва да става само ако лекуващият лекар прецени, че ползата от кветиапин надвишава риска от прекратяване на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора да става постепенно и ако е необходимо да бъде заменен от неиндуктор (например натриев валпроат) (вж. също точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не е значително променена от едновременно приложение с антидепресанта имипрамин (известен инхибитор на СУР 2D6) или флуоксетин (инхибитор на СУР 3А4 и СУР 2D6).

Фармакокинетиката на кветиапин не е съществено променена от едновременно приложение с антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Едновременната употреба на кветиапин и тиоридазин е повишила клирънса на кветиапин с приблизително 70%. Фармакокинетиката на кветиапин не се е променила след едновременно приложение със циметидин.

Фармакокинетиката на литий не се е променила при едновременно приложение с кветиапин.

Фармакокинетиките на натриев валпроат и кветиапин не са се променили в клинично значима степен при едновременното им приложение.

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия при едновременно приложение на сърдечно-съдови лекарства.



Необходимо е повишено внимание когато кветиапин се използва едновременно с продукти, за които е известно, че водят до електролитен дисбаланс или удължават QT-интервала.

Има съобщения на фалшиво положителни резултати в ензимните имунологични изследвания за метадон и трициклични антидепресанти при пациенти, които са приемали кветиапин. Препоръчва се потвърждаване на съмнителните скринингови резултати чрез използване на подходяща хроматографска техника.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Безопасността и ефикасността на кветиапин по време на бременност при хора все още не е установена. Досега няма данни за увреждания в проучвания при животни, възможните ефекти върху очите на плода обаче не са изследвани. Затова кветиапин трябва да се използва по време на бременност само ако ползата оправдава потенциалния риск. При проследяване на бременности, при които е прилаган кветиапин, у плода са наблюдавани симптоми на отнемане.

При новородени, които са били изложени на действието на антипсихотици (включително кветиапин) по време на третия триместър от бременността, съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират като сериозност и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или чувство на обърканост. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониториранни.

Степента на екскреция на кветиапин човешката кърма е неизвестна. Затова жени, които кърмят трябва да се съветват да прекратят кърменето, докато приемат кветиапин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Предвид главно ефектите му върху централната нервна система, кветиапин може да окаже влияние на дейности, изискващи психична концентрация. Затова пациентите трябва да се съветват да не шофират или да не работят с машини, докато се изясни индивидуалната им чувствителност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) с кветиапин са сомнолентност, замаяност, сухота в устата, лека астения, констипация, тахикардия, ортостатична хипотония и диспепсия.

Както и при другите антипсихотици, повишаване на телесното тегло, синкоп, невролептичен малигнен синдром, левкопения, неутропения и периферен оток са свързани с кветиапин.

Честотите на нежеланите реакции свързани с терапията с кветиапин са описани в таблиците по-долу, съгласно препоръчанията от Съвета за международни организации на медицинските науки (Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995)) формат.

Нежеланите реакции са групирани според честотата както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10\ 000$)	
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
<i>Чести</i>	Левкопения ¹
<i>Нечести</i>	Еозинофилия, Тромбоцитопения
<i>С неизвестна честота</i>	Неутропения ¹
<i>Нарушения на имунната система</i>	
<i>Нечести</i>	Свръхчувствителност
<i>Много редки</i>	Анафилактична реакция ⁶
<i>Нарушения на ендокринната система</i>	



Чести	Хиперпролактинемия ¹⁶
Много редки	Неадекватна секреция на антидиуретичен хормон
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
Чести	Повишен апетит
Нечести	Хипонатриемия ²⁰
Много редки	Захарен диабет ^{1,5,6}
<i>Психични нарушения</i>	
Чести	Необичайни сънища и кошмари Суицидни идеации и суицидно поведение
<i>Нарушения на нервната система</i>	
Много чести	Замаяност ^{4,17} , Сомнолентност ^{2,17} , Главоболіе
Чести	Синкоп ^{4,17} Екстрапирамидни симптоми ^{1,22} , Дизартрия
Нечести	Припадъци ¹ , Синдром на неспокойните крака Тардивна дискинезия ^{1,6}
<i>Сърдечни нарушения</i>	
Чести	Тахикардия ⁴
<i>Нарушения на окото</i>	
Чести	Замъглено виждане
<i>Съдови нарушения</i>	
Чести	Ортостатична хипотония ^{4,17}
Редки	Венозна тромбоемболия ¹
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
Чести	Ринит
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
Много чести	Сухота в устата
Чести	Констипация, диспепсия
Нечести	Дисфагия ⁸
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	
Редки	Жълтеница ⁶
Много редки	Хепатит ⁶
<i>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</i>	
Много редки	Ангиедем ⁶ , Синдром на Stevens-Johnson ⁶
<i>Нарушения на мускулоскелетната система и съединителната тъкан</i>	
Много редки	Рабдомиолиза
<i>Състояния свързани с бременността, родовия и послеродовия период</i>	
С неизвестна честота	Неонатален синдром на отнемане при новородени (вж. точка 4.6)
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
Нечести	Сексуални нарушения
Редки	Приапизъм, Подуване на гърдите, Менструални нарушения
<i>Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение</i>	
Много чести	Симптоми на отнемане (при спиране према на
Чести	лекарството) ^{1,10} Лека астения, Периферен оток, Раздразнителност
Редки	Невролептичен малигнен синдром ¹
<i>Изследвания</i>	
Много чести	Повишени нива на серумните триглицериди Повишени нива на общия холестерол (предимно LDL-



Чести:	холестерол) ¹² , Понижени нива на HDL-холестерола ¹⁸ , Увеличение на телесното тегло ⁹ , Понижен хемоглобин ²³ , Увеличени стойности на серумните трансминази (ALT, AST) ³ , Понижен брой неутрофили, Увеличени стойности на кръвната захар до хипергликемични нива ⁷
Нечести:	Повишени нива на гама-GT ³ , Намален брой на тромбоцитите ¹⁴ , Удължаване на QT-интервала ^{1,13,19} , Повишени нива на креатинфосфокиназата в кръвта ¹⁵

1. Виж точка 4.4
2. Сомнолентност може да се появи обикновено през първите две седмици от терапията и като цяло отзвучава с продължаване приложението на кветиапин.
3. Асимптомно повишаване на стойностите на серумните трансминази (ALT, AST) или гама-GT е наблюдавано при някои пациенти приемали кветиапин. Тези повишения обикновено са били обратими при продължаване на лечението с кветиапин.
4. Както и при други антипсихотици с алфа 1 адrenoблокираща активност, кветиапин може често да индуцира ортостатична хипотония асоциирана със замаяност, тахикардия, а при някои пациенти синкоп, особено в периода на първоначално титриране на дозата (вж. точка 4.4).
5. В много редки случаи се съобщава за изостряне на предшестваш захарен диабет.
6. Оценка на честотата на тези нежелани реакции е направена само въз основа на данните от постмаркетинговия опит получен от таблетки с незабавно освобождаване.
7. Кръвна захар на гладно ≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L) или след хранене ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L) в поне един случай.
8. Повишаване нивата на дисфагия при кветиапин спрямо плацебо е наблюдавано само в клинични проучвания при биполарна депресия.
9. Въз основа на повишаване на телесното тегло с $> 7\%$ спрямо изходните стойности. Наблюдава се предимно през първите седмици от началото на лечението.
10. В клинични проучвания с плацебо контролирана монотерапия в острата фаза, които са оценявали симптомите на отнемане, най-често са били наблюдавани следните симптоми на отнемане: безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяност и раздразнителност. Честотата на тези реакции е намаляла значително 1 седмица след прекратяване на терапията.
11. Триглицериди ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (пациенти ≥ 18 години) или ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (пациенти < 18 години) в поне един случай.
12. Холестерол ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (пациенти ≥ 18 години) или ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (пациенти < 18 години) в най-малко един случай. Повишение на LDL-холестерола с ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) е било наблюдавано много често. Средната промяна сред пациентите с това повишение е била 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
13. Виж текста по-долу.
14. Тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/L$ в най-малко един случай.
15. Като се имат предвид съобщенията за нежелани реакции в клинични проучвания, повишението на серумната креатинфосфокиназа не се свързва с невролептичния малигнен синдром.
16. Нива на пролактин (при пациенти < 18 годишна възраст): > 20 $\mu\text{g/L}$ ($> 869,56$ pmol/L) мъже; > 30 $\mu\text{g/L}$ (> 1304.34 pmol/L) жени във всеки момент от цикъла.
17. Може да доведе до припадък.
18. HDL холестерол: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) мъже; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) жени по всяко време
19. Честота на пациенти, които имат преминаване на QT-интервала от < 450 msec към ≥ 450 msec с удължаване с ≥ 30 msec. В плацебо контролирани проучвания с кветиапин, средната промяна и честотата на пациентите, които са имали промяна до клинично значими стойности е сходна между кветиапин и плацебо.
20. Преминаване от > 132 mmol/L към ≤ 132 mmol/L в поне един случай.
21. Случаи на суицидни идеации и суицидно поведение са докладвани по време на лечението с кветиапин или скоро след прекратяване на лечението (вж. точки 4.4 и 5.1).
22. Виж точка 5.1
23. Намаляване на хемоглобина до ≤ 13 mg/dL (8.07 mmol/L) мъже, ≤ 12 mg/dL (7,45 mmol/L) жени поне веднъж, се наблюдава при 11% от пациентите на лечение с кветиапин във всички проучвания, включително в проучванията за разширяване употребата на продукта. За тези пациенти, средното максимално намаление на хемоглобина по всяко време е -1,50 13 mg/dL

При употребата на невролептици са съобщавани случаи на удължаване на QT- интервала, камерна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и *torsades de pointes* и се счита, че са ефекти характерни за целия клас лекарствени продукти.



Терапията с кветиапин е била асоциирана със слабо дозозависимо намаление на нивата на тироидните хормони, главно на общия и свободния Т4. Понижаването на общия и свободен Т4 е било максимум в рамките на първите две до четири седмици от началото на терапията с кветиапин, без последващо понижаване при дългосрочно лечение. В почти всички случаи, спиране на терапията с кветиапин е било свързано с възстановяване на ефектите на общия и свободен Т4, без значение от продължителността на лечението. При високи дози е наблюдавано по-незначително и обратимо понижаване на общия Т3. Нивата на тироид-свързващия глобулин (ТВГ) са били непроменени и като цяло не е било наблюдавано реципрочно повишаване на тиреостимулиращия хормон (ТSH), не е имало индикации, че кветиапин причинява клинично значим хипотиреоидизъм.

Деца и юноши (10 до 17-годишна възраст)

При деца и юноши трябва да се имат предвид същите нежелани реакции описани по-горе. Следващата таблица обобщава нежеланите лекарствени реакции, които са били наблюдавани с висока честота при деца и юноши (на възраст 10 до 17 години), отколкото при възрастната популация или нежелани реакции, които не са били идентифицирани при възрастни.

Нежеланите реакции са групирани според честотата както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10\ 000$).	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
<i>Много чести</i>	Повишен апетит
<i>Изследвания</i>	
<i>Много чести</i>	Повишени стойности на пролактина ¹ , повишаване на артериалното налягане ²
<i>Нарушения на нервната система</i>	
<i>Много чести</i>	Екстрапирамидни симптоми ³
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
<i>Чести</i>	Раздразнителност ⁴

1. Нива на пролактин (при пациенти <18 години): $>20\ \mu\text{g/L}$ ($>869,56\ \text{pmol/L}$) мъже; $>26\ \mu\text{g/L}$ ($>1130,428\ \text{pmol/L}$) жени по всяко време.

По-малко от 1% от пациентите са имали повишение на пролактина $>100\ \mu\text{g/L}$.

2. Като се има предвид горният клинично значим праг (одобрен от Националния институт по показатели на здравето (*National Institutes of Health criteria*) или повишение с $>20\ \text{mmHg}$ за систолното или $>10\ \text{mmHg}$ за диастолното артериално налягане по всяко време в две остри (3-6 седмични) плацебо контролирани проучвания при деца и юноши.

3. Виж точка 5.1.

4. Бележка: честотата съответства на наблюдаваната при възрастни, но раздразнителността може да се свърже с различно клинично влияние при деца и юноши в сравнение с възрастните.

4.9 Предозиране

В клинични проучвания е съобщено за фатален изход след остро предозиране с 13,6 грама, и постмаркетингово с дози на кветиапин самостоятелно не по-ниски от 6 грама. Обаче има съобщение и за преживял след остро предозиране с 30 грама. По време на постмаркетинговия опит, има много редки съобщения за предозиране с кветиапин самостоятелно, които са довели до смърт или кома, или удължаване на QT-интервала.

Пациентите с подлежащо сърдечно-съдово заболяване вероятно са с повишен риск от ефектите на предозиране (вж. точка 4.4 Сърдечно-съдови заболявания).

Като цяло докладваните признаци и симптоми са били резултат от усилване на известните фармакологични ефекти, т.е. сънливост и седация, тахикардия и хипотония.



Няма специфичен антидот за кветиапин. В случаи на тежки прояви, трябва да се има предвид възможността за участие на няколко вещества, препоръчват се интензивни грижи, включително осигуряване и поддържане на проходимостта на дихателните пътища, адекватна оксигенация и вентилация, и мониториране и поддържане на сърдечно-съдовата система. Тъй като предотвратяването на абсорбцията в случаи на предозиране не е проучена, при тежка интоксикация трябва да се обмисли извършване на стомашна промивка, която да бъде направена в рамките на един час след поглъщане. Да се има предвид прилагане на активен въглен заедно с лаксатив.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Кветиапин е атипичен антипсихотичен агент. Кветиапин и неговия активен метаболит в човешката плазма норкветиапин взаимодействат с широк набор невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и норкветиапин показват афинитет към мозъчните серотонинови (5-HT₂) и допаминови D₁ и D₂-рецептори. Това е тази комбинация на рецепторен антагонизъм с висока селективност за серотонинови 5-HT₂ рецептори свързани с D₂ рецептори, за която се вярва, че допринася за клиничните антипсихотични свойства и проявите на долен екстрапирамиден симптом (ЕПС) на кветиапин в сравнение с типичните антипсихотици. Допълнително норкветиапин има висок афинитет към норепинефринов преносител (NET). Кветиапин и норкветиапин имат и висок афинитет към хистаминергични и адренергични α₁ рецептори, нисък афинитет към α₂ и серотонинови 5-HT_{1A} рецептори. Кветиапин няма поддаващ се на оценяване афинитет към холинергичните мускаринови или бензодиазепинови рецептори.

Фармакодинамични ефекти

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност като условно рефлексивно избягване. Той също блокира активността на допаминовите агонисти, определена поведенчески или електрофизиологично и повишава концентрациите на допаминовите метаболити, неврохимичен индекс за D₂ рецепторна блокада.

В предклинични тестове за предвиждане на ЕПС, кветиапин е различен от стандартните антипсихотици и има атипичен профил. След хронично приложение, кветиапин не води до свръхчувствителност на допаминовите D₂ рецептори. Той предизвиква само слабо изразена катаlepsия в дози ефективни за блокиране на допаминови D₂ рецептори. Кветиапин демонстрира избирателност по отношение на лимбичната система, като след хронично приложение води до деполаризационна блокада на мезолимбичните, но не и на нигростриалните допамин-съдържащи неврони. Кветиапин показва минимална дистонична ангажираност в халоперидол сенсibiliзирани или нетретирани маймуни от вида *Sebus*, след остро или хронично приложение (вж. точка 4.8).

Клинична ефикасност

Шизофрения

Ефикасността на кветиапин таблетки с удължено освобождаване при лечение на шизофрения е била демонстрирана в едно шестседмично плацебо контролирано проучване при пациенти, които са отговаряли на DSM-IV критериите за шизофрения и едно активно контролирано проучване за превключване от кветиапин с незабавно освобождаване към кветиапин с удължено освобождаване при клинично стабилни амбулаторни пациенти с шизофрения.



Първичната проследявана променлива в плацебо контролираното проучване е била промяната в крайната оценка по общата скала за оценка PANSS спрямо изходната оценка. Кветиапин с удължено освобождаване 400 mg дневно, 600 mg дневно и 800 mg дневно е бил свързан със статистически значими подобрения на психотичните симптоми в сравнение с плацебо. Ефектът на дозите от 600 mg и 800 mg е бил по-голям от дозата от 400 mg.

В 6-седмичното активно контролирано проучване с превключване, първичната променлива на резултата е бил делът на пациентите, при които е имало липса на ефикасност, т.е. които са прекъснали проучването поради липса на ефикасност или при които общата оценка по PANSS е нараснала с 20% или повече на всяка една визита спрямо рандомизацията. При пациенти, които са били стабилизиращи на кветиапин с незабавно освобождаване с дози от 400 mg до 800 mg, ефикасността е била запазена при преминаването им към еквивалентна дневна доза кветиапин с удължено освобождаване, прилаган веднъж дневно.

В дългосрочно проучване на пациенти със стабилизирана шизофрения, поддържани на кветиапин с удължено освобождаване в продължение на 16 седмици, кветиапин с удължено освобождаване е бил по-ефективен спрямо плацебо за предотвратяване на рецидив. Оценените рискове за рецидив след 6-месечно лечение са били 14,3% за пациенти на лечение с кветиапин с удължено освобождаване в сравнение с 68,2% за групата пациенти на лечение с плацебо. Средната доза е била 669 mg. Не са установени допълнителни проблеми свързани с безопасността на кветиапин с удължено освобождаване в продължение на до 9 месеца (средно 7 месеца). В частност, съобщенията за нежелани събития свързани с ЕПС и повишаване на телесното тегло не са се повишили с продължителността на лечението с кветиапин с удължено освобождаване.

Биполярно разстройство

При лечение на средно тежки до тежки манийни епизоди в две клинични проучвания с монотерапия с кветиапин, е била демонстрирана много по-висока ефикасност за понижаване на манийните симптоми на 3-та и 12-та седмица в сравнение с плацебо. Ефикасността на кветиапин с удължено освобождаване е допълнително демонстрирана и чрез значимото превъзходство спрямо плацебо в едно допълнително 3-седмично проучване. Кветиапин с удължено освобождаване е бил дозиран в диапазона от 400 до 800 mg дневно, като средната дневна доза е била приблизително 600 mg. Данните за кветиапин в комбинация с дивалпрокс или литий при остри, средно тежки до тежки манийни епизоди на 3-та и 6-та седмица са ограничени; все пак комбинираната терапия е била понесена добре. Данните са показали адитивен ефект на 3-та седмица. Второ проучване не е показало адитивен ефект на 6-та седмица.

В едно клинично проучване с пациенти с депресивни епизоди при биполярно I или биполярно II разстройство, 300 mg кветиапин с удължено освобождаване дневно е показал по-добра ефикасност спрямо плацебо при намаляване на общата оценка по скалата MADRS.

В 4 допълнителни клинични проучвания с кветиапин, с продължителност 8 седмици при пациенти с умерено тежки до тежки депресивни епизоди при биполярно I или биполярно II разстройство, кветиапин с незабавно освобождаване 300 mg или 600 mg е бил значително по-ефикасен спрямо пациентите на лечение с плацебо съобразно същите критерии за резултат: средно подобрение на оценката по MADRS и за отговор определен като най-малко 50% подобрение на общата оценка по скалата MADRS спрямо изходните показатели. Не е намерена разлика в степента на ефекта между пациентите на лечение с 300 mg кветиапин с незабавно освобождаване и тези на лечение с доза от 600 mg.

В последващата фаза на две от тези проучвания е демонстрирано, че дългосрочното лечение на пациенти, които са отговорили на кветиапин с незабавно освобождаване 300 или 600 mg е било ефикасно сравнено с лечението с плацебо по отношение на депресивните симптоми, но не и по отношение на манийните симптоми.

В проучвания за предотвратяване на рецидиви, кветиапин в комбинация със стабилизатори на настроението при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди, комбинацията с кветиапин е била по-ефикасна спрямо монотерапия със стабилизатори на настроението по отношение на



удължаване на времето до рецидив на каквото и да е събитие свързано с промяна на настроението (мания, смесени или депресия). Кветиапин е бил прилаган два пъти дневно в обща доза от 400 mg до 800 mg в комбинация с литий или валпроат.

В едно дългосрочно проучване (лечение до 2 години), оценяващо предотвратяване на рецидив при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди, кветиапин е бил по-ефикасен спрямо плацебо в удължаване на времето до поява на рецидив на каквото и да е епизод на промяна на настроението (мания, смесени или депресия) при пациенти с биполярно I разстройство. Броят на пациентите с промяна на настроението е бил 91 (22,5%) в групата пациенти на лечение с кветиапин, 208 (51,5%) в групата пациенти на лечение с плацебо и 95 (26,1%) в групата пациенти на лечение с литий. При пациентите, които са отговорили на кветиапин, при сравняване на непрекъснатата терапия с кветиапин спрямо премиване към литий, резултатите са показали, че превключването на лечение с литий не е свързано с удължаване на времето до поява на рецидив.

В плацебо контролирани клинични проучвания с монотерапия при пациенти с изходен брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/L$, честотата на най-малко един случай на неутрофили под $< 1,5 \times 10^9/L$ е била 1,72% при пациенти на лечение с кветиапин, в сравнение с 0,73% при пациентите на лечение с плацебо. Във всички клинични проучвания (плацебо контролирани, открити, активно контролирани; пациенти с изходен брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/L$), случаите на поне една поява на неутрофилен брой $< 1,5 \times 10^9/L$ са били 0,21% сред пациентите на лечение с кветиапин и 0% сред тези на лечение с плацебо, а неутрофили $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ са били наблюдавани при 0,75% от пациентите на лечение с кветиапин и 0,11% от тези на лечение с плацебо.

Големи депресивни епизоди с ГДР

Две краткосрочни (6 седмици) проучвания включват пациенти, които са показали недостатъчен отговор към най-малко един антидепресант. Кветиапин 150 mg и 300 mg дневно прилаган като допълнителна терапия за лечение на вече прилагана антидепресивна терапия (амитриптилин, бупропион, циталопрам, дулоксетин, есциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин или венлафаксин) демонстрира превъзходство над антидепресивната терапия прилагана самостоятелно в намаляване на депресивните симптоми, измерена чрез подобрене в общия резултат MADRS (LS означава промяна спрямо плацебо на 2-3.3 точки).

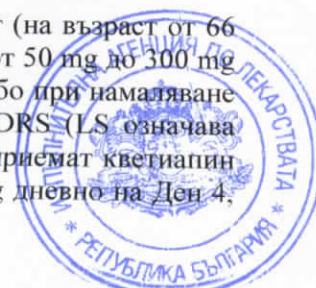
Дългосрочната ефикасност и безопасност при пациенти с ГДР не са оценявани при приложение като допълнителна терапия, но дългосрочната ефикасност и безопасност е оценена при възрастни пациенти при приложение като монотерапия (виж по-долу).

Следните проучвания са проведени с кветиапин като монотерапия, но въпреки това кветиапин е показан за употреба само като допълнителна терапия:

В три от четири краткосрочни (до 8 седмици) проучвания като монотерапия при пациенти с голямо депресивно разстройство, кветиапин в дози 50 mg, 150 mg и 300 mg дневно е показал по-добра ефикасност спрямо плацебо при намаляване на депресивни симптоми, измерени чрез подобряване на общия брой на Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)(LS означава промяна спрямо плацебо от 2-4 точки).

В проучване с монотерапия за предотвратяване на рецидив, пациенти с депресивни епизоди, стабилизирани при лечение с кветиапин за най-малко 12 седмици са били рандомизирани да приемат кветиапин веднъж дневно или плацебо в продължение на до 52 седмици. Средната доза на кветиапин по време на рандомизираната фаза е 177 mg дневно. Честотата на рецидив е 14,2% при пациенти на лечение с кветиапин и 34,4% при пациентите на лечение с плацебо.

В краткосрочено проучване (9 седмици) недементни пациенти в старческа възраст (на възраст от 66 до 89 години), с голямо депресивно разстройство, кветиапин дозиран в диапазона от 50 mg до 300 mg дневно е показал по-добра ефикасност в сравнение с пациенти на лечение с плацебо при намаляване на депресивните симптоми, измерена чрез подобряване на общия резултат MADRS (LS означава промяна спрямо плацебо -7,54). В това проучване пациентите рандомизирани да приемат кветиапин са получавали 50 mg дневно на Ден 1-3, дозата може да бъде увеличена до 100 mg дневно на Ден 4.



150 mg дневно на Ден 8 и до 300 mg дневно в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на пациента. Средната доза на кветиапин е 160 mg дневно. Освен случаите на екстрапирамидни симптоми (вж. точка 4.8 и "Клинична безопасност" по-долу) поносимостта на кветиапин приеман веднъж дневно при пациенти в старческа възраст е сравнима с тази наблюдавана при възрастни пациенти (на възраст 18-65 години). Делът на рандомизирани пациенти на възраст над 75 години е 19%.

Клинична безопасност

В краткосрочни плацебо контролирани клинични проучвания при пациенти с шизофрения и биполарно разстройство, общата честота на екстрапирамидни 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). По-висока честота на развитие на екстрапирамидни симптоми е наблюдавана при пациентите на лечение с кветиапин в сравнение с тези на лечение с плацебо в краткосрочни плацебо контролирани клинични проучвания с ГДР и биполарно депресивно разстройство. В краткосрочни плацебо контролирани проучвания за биполарно депресивно разстройство, общата честота на екстрапирамидни симптоми е 8,9% при пациенти на лечение с кветиапин и 3,8% при пациенти на лечение с плацебо. В краткосрочни плацебо контролирани клинични проучвания за монотерапия на голямо депресивно разстройство, общата честота на екстрапирамидни симптоми е 5,4% при пациенти на лечение с кветиапин и 3,2% при пациенти на лечение с плацебо. В краткосрочно плацебо контролирано клинично проучване за монотерапия при пациенти в старческа възраст с голямо депресивно разстройство, общата честота на екстрапирамидни симптоми е 9,0% при пациенти на лечение с кветиапин и 2,3% при пациенти на лечение с плацебо. При биполарна депресия и ГДР, честотата на развитие на отделните нежелани събития (напр. акатизия, екстрапирамидни нарушения, тремор, дискинезия, дистония, безпокойство, неволеви мускулни контракции, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) не надвишава 4% във всяка група пациенти.

В краткосрочни плацебо контролирани проучвания (от 3 до 8 седмици) с прием на фиксирана доза (50 mg/g до 800 mg/g), средното увеличение на телесното тегло при пациентите на лечение с кветиапин варира от 0,8 kg за 50 mg дневна доза до 1,4 kg за 600 mg дневна доза (с по-малко увеличение на телесното тегло при пациентите на лечение с доза 800 mg), в сравнение с 0,2 kg за пациентите на лечение с плацебо. Процентът на лекуваните с кветиапин пациенти, чието телесно тегло се е увеличило с $\geq 7\%$ варира от 5,3% при дневна доза от 50 mg до 15,5% за дневна доза от 400 mg (с по-малко увеличение на телесното тегло при пациентите на лечение с дневни дози от 600 и 800 mg), в сравнение с 3,7% от пациентите на лечение с плацебо.

По-дългосрочни проучвания за предотвратяване на рецидив са с открит период (с продължителност от 4 до 36 седмици), през който пациентите са на лечение с кветиапин, последван от рандомизиран период на отнемане, през които пациентите са б рандомизирани да получават кветиапин или плацебо. За пациентите рандомизирани да получават кветиапин, средното увеличение на телесното тегло през открития период е 2,56 kg, а средното увеличение на телесното тегло от 48-та седмица на рандомизирания период е с 3,22 kg в сравнение с откритата изходна стойност. При рандомизираните да получават плацебо пациенти, средното увеличение на телесното тегло през открития период е с 2,39 kg, а средното увеличение на телесното тегло до 48-та седмица от рандомизирания период е с 0,89 kg в сравнение с откритата изходна стойност.

В плацебо контролирани проучвания при пациенти в старческа възраст със свързана с деменция психоза, честотата на мозъчно-съдови нежелани събития на 100 пациентогодини не е по-висока при пациенти на лечение с кветиапин, в сравнение с пациенти на лечение с плацебо.

В плацебо контролирани проучвания на монотерапия при пациенти с изходен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/L$, честотата на случаите на поне едно понижаване на броя на неутрофилите $< 1,5 \times 10^9/L$ е 1,72% при пациенти на лечение с кветиапин, в сравнение с 0,73% при пациенти на лечение с плацебо. Във всички клинични проучвания (плацебо контролирано, открито, активно контролирано; пациенти с изходен брой неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9 / L$), честотата на случаите на поне едно понижаване на броя на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/L$ е 0,21% при пациенти на лечение с кветиапин и 0% при пациенти на



лечение с плацебо, а честотата на понижаване до $\geq 0,5 - <1.0 \times 10^9/L$ е 0,75% при пациенти на лечение с кветиапин и 0,11% при пациенти на лечение с плацебо.

Катаракта/помътняване на лещата

В клинично проучване за оценка на катарактогенния потенциал на кветиапин (200-800 mg дневно) в сравнение с рисперидон (2-8 mg) при пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство, процентът пациенти с повишена степен на непрозрачност на лещата лекувани с кветиапин (4%) не е по-висок в сравнение с пациенти лекувани с рисперидон (10%) при поне 21- месечна експозиция.

Деца и юноши (10 – 17-годишна възраст)

Ефикасността и безопасността на кветиапин са проучвани в едно 3-седмично плацебо контролирано проучване за лечение на манийни разстройства (n=284 пациенти от САЩ на възраст 10–17). Около 45% от пациентите са имали допълнителна диагноза за ХРДВ (хиперактивно разстройство с дефицит във вниманието). Допълнително е проведено 6-седмично плацебо контролирано проучване за лечение на шизофрения (n=222 пациенти на възраст между 13 и 17 години). В двете изпитвания пациентите, с установена липса на отговор към кветиапин са били изключени. Лечението с кветиапин е започнато с дневна доза от 50 mg, която е била повишена на Ден 2 до 100 mg дневно; впоследствие дозата е титрирана до таргетна доза (манийно разстройство 400-600 mg дневно; шизофрения 400-800 mg дневно) с повишения на дозата от 100 mg дневно, разделени на два или три приема дневно.

В проучване за лечение на манийни разстройства, разликата в средната промяна в сравнение с изходната стойност на най-малките квадрати на общия скор по скалата на Йънг за оценка на манийните разстройства (YMRS) (активни минус плацебо) е -5,21 за кветиапин 400 mg дневно и -6,56 за кветиапин 600 mg дневно. Степента на отговор (подобрене на YMRS $\geq 50\%$) е 64% за кветиапин 400 mg дневно, 58% за 600 mg дневно и 37% в рамките на плацебо.

В проучване 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 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 а доза (800 mg дневно) кветиапин са по-ефикасни от плацебо по отношение на процента пациенти, при които се постига отговор, определен като понижаване с $\geq 30\%$ на общия скор по PANSS в сравнение с изходната стойност. По-високите дози и при манийни разстройства и при шизофрения дават по-ниска степен на отговор.

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

Едно 26-седмично открито удължаване на проучванията за лечение на остри състояния (n=380 пациенти) с гъвкаво дозиране на кветиапин в дози 400 до 800 mg дневно, е дало допълнителни данни за безопасността. При деца и юноши е съобщавано за повишаване на артериалното налягане и повишен апетит, а екстрапирамидни симптоми и повишени нива на серумния пролактин са докладвани с по-висока честота при деца и юноши в сравнение с възрастни пациенти (вж. точки 4.4 и 4.8).

Екстрапирамидни симптоми

В краткосрочно плацебо контролирано проучване с монотерапия с кветиапин при юноши (13 – 17 години) с шизофрения, обобщената честота на екстрапирамидните симптоми е била 12,9% за кветиапин и 5,3% за плацебо, въпреки че честотата на отделните събития (например акатизия, тремор, екстрапирамидно разстройство, хипокинезия, безпокойство, психомоторна хиперреактивност, мускулна ригидност, дискинезия) не е превишавала 4,1% във всяка една от терапевтичните групи. В едно краткосрочно плацебо контролирано клинично проучване за монотерапия с кветиапин при деца и юноши (10-17 годишна възраст) с биполарно манийно разстройство, общата честота на развитие на екстрапирамидните симптоми е била 3,6% за кветиапин и 1,1% за плацебо. В дългосрочно открито проучване с кветиапин при пациенти с шизофрения и биполарно манийно разстройство, общата честота на развитие на свързани с лечението ЕПС е 10%.

Повишаване на телесното тегло



В краткосрочно клинично проучване с кветиапин при педиатрични пациенти (на възраст 10 до 17 години), телесното тегло се повишило с $\geq 7\%$ при 17% от пациентите лекувани с кветиапин и 2,5% от тези получавали плацебо. След корекция за нормален растеж за продължително време, при което като критерий за клинично значима промяна е използвано повишение с поне 0,5 стандартно отклонение от изходния Индекс на телесната маса (BMI), 18,3% от пациентите лекувани с кветиапин за най-малко 26 седмици са отговорили на този критерий.

Опити за самоубийство/суицидни мисли или влошаване на клиничното състояние

В краткосрочни плацебо контролирани клинични проучвания с кветиапин при педиатрични пациенти с шизофрения, честотата на суицидно свързаните събития е била 1,4% (2/147) за кветиапин и 1,3% (1/75) за плацебо при пациентите под 18-годишна възраст. В краткосрочни плацебо контролирани проучвания с кветиапин при педиатрични пациенти с биполарно манично разстройство, честотата на суицидно свързаните събития е била 1,0% (2/193) за кветиапин и 0% (0/90) за плацебо при пациентите под 18-годишна възраст.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорция

Кветиапин се абсорбира добре след перорално приложение. Кветиапин с удължено освобождаване достига пикови плазмени концентрации за кветиапин и норкветиапин приблизително 6 часа след приложението (T_{max}). Пиковите моларни концентрации в стационарно състояние за активния метаболит норкветиапин са 35% от тези наблюдавани при кветиапин.

Фармакокинетиките на кветиапин и норкветиапин са линейни и право пропорционални на дозата за дози до 800 mg прилагани веднъж дневно. Когато кветиапин с удължено освобождаване веднъж дневно се сравнява със същата тотална дневна доза кветиапинов фумарат с незабавно освобождаване, прилаган два пъти дневно, площта под кривата на плазмената концентрация спрямо времето (AUC) е еквивалентна, но максималната плазмена концентрация (C_{max}) е 13% по-ниска в стационарно състояние. Когато кветиапин с удължено освобождаване се сравнява с кветиапин с незабавно освобождаване, AUC за метаболита норкветиапин е с 18% по-ниска.

В едно проучване, изследващо ефектите на храната върху бионаличността на кветиапин, храна с високо съдържание на мазнини е довела до статистически значимо повишаване на C_{max} и AUC на кветиапин с удължено освобождаване с приблизително 50% и съответно с 20%. Не може да бъде изключено, че ефектът на храна с високо съдържание на мазнини върху лекарствената форма може да е по-изразен. За сравнение, леката храна няма значим ефект върху C_{max} и AUC на кветиапин. Затова се препоръчва кветиапин с удължено освобождаване да се приема веднъж дневно на гладно.

Разпределение

Кветиапин се свързва с плазмените протеини приблизително в 83%.

Метаболизъм

Кветиапин се метаболизира в голяма степен в черния дроб, като изходното съединение се намира непроменено в урината и фецеса в по-малко от 5% от приложения радиоактивно маркиран кветиапин.

Изследванията *in vitro* са установили, че CYP3A4 е главният ензим отговорен за цитохром P450 медириания метаболизъм на кветиапин. Норкветиапин се формира и елиминира предимно посредством CYP3A4.

За кветиапин и няколко от неговите метаболити (включително норкветиапин) е установено, че са слаби инхибитори на активността на човешките цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 *in vitro*. CYP инхибиране *in vitro* се наблюдава само при концентрации приблизително 5 до 50 пъти по-високи от тези наблюдавани в дозовия интервал от 300 до 800 mg дневно при хора. Въз основа на тези резултати *in vitro*, малко вероятно е едновременното приложение на кветиапин с други лекарствени продукти да доведе до клинично значимо инхибиране на цитохром P450 медириания метаболизъм на друго лекарство. От проучвания при животни е установено, че кветиапин може да индуцира цитохром P450 ензимите. В проучване за специфични лекарствени взаимодействия при пациенти с



психози обаче, след прилагане на кветиапин не е установено повишаване на активността на цитохром P450.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на кветиапин и норкветиапин е приблизително 7 и 12 часа съответно. Приблизително 73% от радиомаркираното лекарство са екскретирани с урината, а 21% с изпражненията, като по-малко от 5% от общата радиоактивност представлява непроменен, свързан с лекарството материал. Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активния плазмен метаболит норкветиапин при хора се екскретират с урината < 5%.

Специални популации

Пол

Фармакокинетиката на кветиапин не се различава при мъже и жени.

Пациенти в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

Средният плазмен клирънс на кветиапин е намален приблизително с 25% при хора с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min/1,73 m²), но стойностите на клирънса при отделните индивиди са в рамките за хора с нормална бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

Средният плазмен клирънс на кветиапин намалява приблизително с 25% при хора с известно чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин се метаболизира в голяма степен в черния дроб, очаква се повишение на плазмените нива в популацията с чернодробно увреждане. При такива пациенти може да се наложи адаптиране на дозата (вж. точка 4.2).

Деца и юноши (10 до 17-годишна възраст)

Фармакокинетичните данни са били получени от 9 деца на възраст 10-12 години и 12 юноши, които са били на лечение в стационарно състояние (*steady-state*) с 400 mg кветиапин два пъти дневно. В стационарно състояние, коригираните спрямо дозата плазмени концентрации на изходното съединение кветиапин при деца и юноши (10-17 години) са били като цяло сходни с тези при възрастни пациенти, макар че C_{max} при деца е в горната част на диапазона наблюдаван при възрастни. Площта под кривата AUC и C_{max} за активния метаболит норкветиапин са по-високи, съответно 62% и 49% при деца (10-12 години) и 28% и 14% при юноши (13-17 години) в сравнение с възрастни.

Липсва информация за кветиапин с удължено освобождаване при деца и юноши.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В серия от *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност, не е имало доказателство за генотоксичност. Сред лабораторните животни на клинично еквивалентно ниво на експозиция са наблюдавани следните отклонения, които все още не са потвърдени в дългосрочни изследвания:

При плъхове е наблюдавано отлагане на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни от вида *Synomolgus* са наблюдавани фоликуларно клетъчна хипертрофия на щитовидната жлеза, понижаване на плазмените нива на T₃, намаляване на концентрацията на хемоглобина и намаляване броя на червените и белите кръвни клетки; при кучета е наблюдавано помътняване на лещата и катаракта (за **катаракта/помътняване на лещата вж. точка 5.1**).

Кветиапин намалява фертилитета при мъжки и женски плъхове в дози близки до максималната човешка доза изчислена въз основа телесната повърхност. Поради видовите разлики в хормоналния контрол, малко вероятно е тази находка да е клинично релевантна.

Имайки предвид тези находки, ползите от лечението с кветиапин трябва да бъдат балансирани спрямо безопасността за всеки отделен пациент.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Хипромелоза
Целулоза микрокристална
Натриев цитрат, безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Титанов диоксид (E171)
Хипромелоза
Макрогол/PEG 400,
Полисорбат 80
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Продуктът трябва да се използва в рамките на 60 дни след първо отваряне на HDPE опаковката.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/Aclar-алуминиеви блистери и бели непрозрачни опаковки от HDPE от 50 ml или 75 ml, с бяла непрозрачна PP капачка със сушител.

- PVC/Aclar-алуминиеви блистери в картонени кутии от 10, 20, 30, 50, 50 x 1 (болнична опаковка), 56 (календарна опаковка), 60, 90, или 100 таблетки.

- Опаковките от HDPE съдържат 60 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. Н.В. Гогол 15, ет. 1



София 1124
България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември 2011

