

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Квентиакс 25 mg филмирани таблетки  
Квентиакс 100 mg филмирани таблетки  
Квентиакс 150 mg филмирани таблетки  
Квентиакс 200 mg филмирани таблетки  
Квентиакс 300 mg филмирани таблетки

Kventiax 25 mg film-coated tablets  
Kventiax 100 mg film-coated tablets  
Kventiax 150 mg film-coated tablets  
Kventiax 200 mg film-coated tablets  
Kventiax 300 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg или 300 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапинов хемифумарат).

Помощни вещества с известно действие:

|         | 25 mg   | 100 mg   | 150 mg   | 200 mg   | 300 mg   |
|---------|---------|----------|----------|----------|----------|
| лактоза | 4,28 mg | 17,10 mg | 25,65 mg | 34,20 mg | 51,30 mg |
| натрий  | < 23 mg | < 23 mg  | < 23 mg  | < 23 mg  | < 23 mg  |

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетките от 25 mg са кръгли, бледочервени филмирани таблетки със скосени ръбове.  
Таблетките от 100 mg са кръгли, жълто-кафяви филмирани таблетки.  
Таблетките от 150 mg са кръгли, бели филмирани таблетки със скосени ръбове.  
Таблетките от 200 mg са кръгли, бели филмирани таблетки.  
Таблетките от 300 mg са подобни на капсула, бели филмирани таблетки.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Квентиакс е показан за:

- лечение на шизофрения
- 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 на маниен или депресивен епизод при пациенти с биполарно разстройство които предходно са се повлияли от лечението с кветиапин

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Съществуват различни схеми на дозиране за всяко показание. Поради това трябва да е сигурно, че пациентите ще получат ясна информация относно подходящата дозировка при тяхното състояние.

### **Възрастни:**

#### **За лечение на шизофрения**

За лечение на шизофрения, Квентиакс трябва да се предписва двукратно дневно. Общата дневна доза през първите четири дни терапия на шизофрения е 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4). От Ден 4 дозата трябва да се титрира до обичайната ефективна доза от 300 до 450 mg/дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на индивидуалния пациент дневната доза може да бъде пригодена в границите на 150 до 750 mg/дневно.

#### **За лечение на умерени до тежки манийни епизоди на биполарно разстройство**

За лечение на манийни епизоди при биполарно разстройство Квентиакс трябва да се предписва два пъти дневно. Общата дневна доза през първите четири дни от лечението е 100 mg (Ден 1), 200 mg (Ден 2), 300 mg (Ден 3) и 400 mg (Ден 4). Последващо коригиране до максимум 800 mg/дневно до Ден 6 трябва да става чрез увеличение на дозата с не повече от 200 mg дневно.

Дозата може да бъде коригирана в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на индивидуалните пациенти в границите от 200 до 800 mg/дневно. Обичайната ефективна доза е в границите на 400 до 800 mg/дневно.

#### **За лечение на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство**

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

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

#### **За предотвратяване на рецидив при биполарно разстройство**

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

### **Пациенти в старческа възраст**

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

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

### **Педиатрична популация**

Квентиакс не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години, поради липсата на данни в подкрепа на използването в тази възрастова група. Наличните данни от плацебо-



контролирани клинични проучвания са представени в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

### **Бъбречно увреждане**

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

### **Чернодробно увреждане**

Кветиапин се метаболизира усилено в черния дроб. Затова Кветиакс трябва да се използва с внимание при пациенти с известно чернодробно заболяване.

При пациентите с известно чернодробно увреждане, лечението трябва да започне с 25 mg/дневно. Дозировката трябва да се увеличава с дневни повишения от 25-50 mg/ден до ефективна доза в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент.

### **Начин на приложение**

Кветиакс може да се приема със или без храна.

## **4.3 Противопоказания**

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

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

## **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

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

### **Педиатрична популация**

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

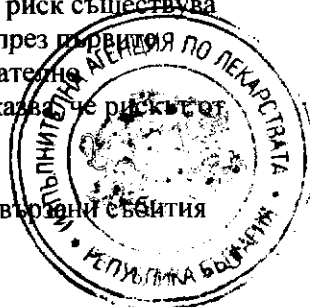
Освен това, дългосрочно проследяване на последиците за безопасността на лечението с кветиапин върху растежа и узряването не са проучени повече от 26 седмици. Дългосрочните последици върху когнитивното и поведенческо развитие не са известни.

При плацебо-контролирани клинични проучвания с деца и юноши, кветиапин е свързан с повишена честота на екстрапирамидни симптоми (EPS), в сравнение с плацебо групата при пациенти, лекувани за шизофрения, биполарна мания и биполарна депресия (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 до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от лечението, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани докато не настъпи подобрение. Най-общо клиничният опит показва, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановяване.

В допълнение, лекарите трябва да обсъдят потенциалния риск от суицидно-свързани събития



след внезапно спиране на лечението с кветиапин, поради известни рискови фактори при лечението на болестта.

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

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

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

При краткотрайни, плацебо-контролирани клинични проучвания на пациенти с големи депресивни епизоди при биполарно разстройство повишен риск от събития на самоубийство се наблюдават при млади пациенти (по-млади от 25-годишна възраст), които са били лекувани с кветиапин в сравнение с тези, лекувани с плацебо (3,0% срещу 0 %, съответно). Ретроспективно проучване на кветиапин при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство (MDD) показва повишен риск от самонараняване и самоубийство при пациенти на възраст от 25 до 64 години, без анамнеза за самонараняване при употребата на кветиапин с други антидепресанти.

#### **Метаболитен риск**

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

#### **Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)**

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

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

#### **Късни дискинезии**

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

#### **Сънливост и виене на свят**



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

#### **Ортостатична хипотония**

Лечението с кветиапин се свързва с ортостатична хипотония и с виене на свят (вж. раздел 4.8), които като сънливостта се появяват обикновено по време на началния период и при титриране на дозата. Това може да повиши честотата на случайното нараняване (падане), особено при възрастното население. По тази причина, пациентите трябва да бъдат посъветвани да подхождат с внимание, докато се запознаят с потенциалните ефекти на лекарството.

Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдова болест, или някои други състояния, предразполагащи към хипотония. При възникване на ортостатична хипотония трябва да се има предвид намаление на дозата или по-постепенно титриране, особено при пациенти със съпътстващо сърдечносъдово заболяване.

#### **Синдром на сънна апнея**

Синдром на сънна апнея е докладван при пациенти, приемащи кветиапин. При пациенти, получаващи едновременно депресанти на централната нервна система и които имат анамнеза за или са изложени на риск от сънна апнея, като например тези, които са с наднормено тегло / затлъстяване или са мъже, кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание.

#### **Гърчове**

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

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

#### **Невролептичен малигнен синдром**

Невролептичният малигнен синдром се свързва с лечението с антипсихотични лекарства, включително и с кветиапин. (вж. точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променен психичен статус, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност и повишена креатинин фосфокиназа. В такъв случай, кветиапин трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

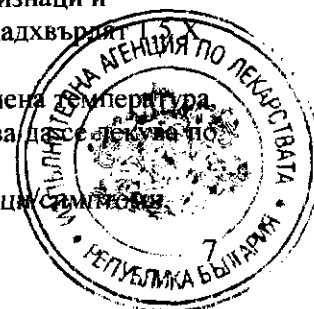
#### **Тежка неутропения и агранулоцитоза**

При клинични проучвания на кветиапин е имало съобщения за тежка неутропения (брой на неутрофилите  $<0,5 \times 10^9/L$ ). Повечето случаи на тежка неутропения са възникнали в рамките на няколко месеца след започване на лечение с кветиапин. Не е имало явна зависимост от дозата на лекарството. Постмаркетинговият опит показва че някои случаи са били фатални.

Възможните рискови фактори за неутропения включват предшестващ нисък брой на белите кръвни клетки (БКК) и анамнеза за неутропения. В някои случаи обаче тя се появява при пациенти без предшестващи рискови фактори. Кветиапин трябва да бъде спрял при пациенти с брой на неутрофилите  $<1,0 \times 10^9/L$ . Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция, а броят на неутрофилите да се проследява (докато не надхвърлят  $10^9/L$ ) (вж. точка 5.1).

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

Пациентите трябва да се съветват незабавно да съобщават за появата на признаци и симптоми



съответстващи на агранулоцитоза или инфекция (напр. повишена температура, слабост, летаргия, или възпалено гърло), по всяко време при терапия с Кветиакс. При такива пациенти трябва бързо да се изследва броят на WBC и абсолютният брой неутрофили (АБН), особено при отсъствие на предразполагащи фактори.

#### **Анти-холинергични (мускаринови) ефекти**

Норкветиапин, активен метаболит на кветиапин, има умерен до силен афинитет към няколко подтипа на мускаринови рецептори. Това допринася за нежеланите лекарствени реакции, които отразяват анти-холинергични ефекти, когато кветиапин се използва в препоръчителните дози, когато се използва едновременно с други лекарства с анти-холинергични ефекти и при настъпване на предозиране. Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства с анти-холинергични (мускаринови) ефекти. Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с настояща или с анамнеза за задръжка на урина, клинично значима простатна хипертрофия, чревна обструкция или свързани състояния, повишено вътреочно налягане или тясно-ъгълна глаукома (вж. точки 4.5, 4.8, 5.1 и 4.9).

#### **Взаимодействия**

Вижте също точка 4.5.

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

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

#### **Тегло**

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

#### **Хипергликемия**

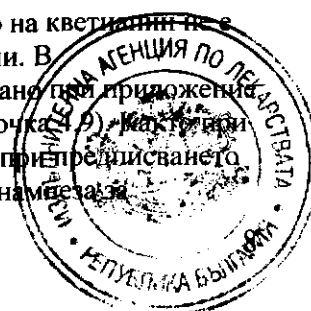
Има редки съобщения за хипергликемия и / или развитие или обостряне на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително някои случаи с фатален изход (вж. точка 4.8). В някои случаи е докладвано предшествашо повишаване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчително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

#### **Липиди**

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

#### **Удължаване на QT интервала**

При клинични проучвания и при приложение съгласно КХП, приложението на кветиапин не е било свързано с продължително увеличаване на абсолютните QT-интервали. В постклиничните проучвания удължаване на QT-интервала е било наблюдавано при приложение на кветиапин в терапевтични дози (виж точка 4.8) и при предозиране (вж. точка 4.9). При приложение на всички други антипсихотични средства, необходимо е повишено внимание при предписването на кветиапин при пациенти със сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за



удължаване на QT- интервала. Кветиапин трябва да се прилага внимателно и когато е предписан едновременно с лекарства, за които е известно, че повишават QT-интервала или едновременно с невролептици особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти с вроден синдром на удължен QT интервал, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

#### **Кардиомиопатия и миокардит**

В клиничните изпитвания и по време на постмаркетинговия опит се съобщава за кардиомиопатия и миокардит (вж. точка 4.8). При пациенти с подозрение за кардиомиопатия или миокардит, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с кветиапин.

**Тежки кожни нежелани реакции** Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), еритема мултиформе (EM) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) които могат да бъдат животозастрашаващи или фатални, са докладвани много рядко при лечение с кветиапин. Тежки кожни нежелани реакции (SCARs) обикновено се проявяват с един или повече от следните симптоми: обширен кожен обрив, който може да бъде сърбящ или свързан с пустули, ексфолиативен дерматит, треска, лимфаденопатия и възможна еозинофилия или неутрофилия. Повечето от тези реакции са настъпили в рамките на 4 седмици след започване на терапията с кветиапин, някои лекарствени реакции с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) са настъпили в рамките на 6 седмици след започване на терапията с кветиапин. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тези тежки кожни реакции, кветиапин трябва да се прекрати незабавно и да се обмисли алтернативно лечение.

#### **Отнемане:**

Симптоми на отнемане като безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, виене на свят и раздразнителност са описани след внезапно прекъсване на кветиапин. Затова се препоръчва постепенно спиране за период от поне една до две седмици (вж. точка 4.8).

#### **Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция**

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

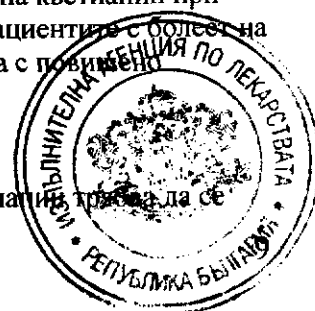
При мета-анализ на антипсихотици, е докладвано, че при пациентите в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, съществува повишен риск от смърт в сравнение с плацебо. При две 10-седмични плацебо-контролирани проучвания с кветиапин при същата популация пациенти (n=710; средна възраст: 83 години; диапазон: 56-99 години) рискът от смъртност при лекуваните с кветиапин пациенти е бил 5,5% срещу 3,2% при плацебо групата. Пациентите в тези проучвания са умрели поради различни причини, които са били очаквани за тази популация.

#### **Пациенти в старческа възраст с болест на Parkinson (PD)/паркинсонизъм**

Ретроспективно проучване на кветиапин при лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство (MDD), показва повишен риск от смърт по време на употреба на кветиапин при пациенти на възраст над 65 години. Тази връзка не се наблюдава, когато пациентите с болест на Parkinson (PD) са отстранени от анализа. Кветиапин трябва да се предписва с повишено внимание на пациенти в напреднала възраст с болест на Parkinson (PD).

#### **Дисфагия**

Има съобщения за дисфагия (вж. точка 4.8) при прием на кветиапин. Кветиапин трябва да се



използва с повишено внимание при пациенти с риск за аспирационна пневмония.

#### **Запек и чревна обструкция**

Запекът представлява рисков фактор за чревна обструкция. Има съобщения за запек и чревна обструкция при лечение с кветиапин (вж. точка 4.8). Това включва съобщения за фатален изход при пациенти с по-висок риск от чревна обструкция, включително болни, получаващи едновременно множество лекарства, които намаляват чревния мотилитет, и/или пациенти, които може да не съобщават симптоми на запек. Пациентите с чревна обструкция/илеус трябва да се наблюдават внимателно и спешно да се лекуват.

#### **Венозен тромбоемболизъм (ВТЕ)**

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

#### **Панкреатит**

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

#### **Допълнителна информация**

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

#### **Неправилна употреба и злоупотреба**

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

#### **Лактоза**

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **Натрий**

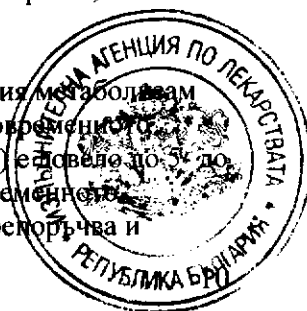
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие**

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

Изисква се повишено внимание при лечение на пациенти, приемащи други лекарства, които имат анти-холинергични (мускаринови) ефекти (виж раздел 4.4).

Цитохром Р450 (CYP) 3A4 е отговорен предимно за цитохрам Р450-медирания метаболизъм на кветиапин. В проучване за взаимодействията, при здрави доброволци, едновременно приложение на кветиапин (доза от 25 mg) с кетоконазол (CYP3A4 инхибитор) е довело до 8-кратно повишение на AUC нивата на кветиапин. Въз основа на това, едновременно приложение на кветиапин с CYP3A4 инхибитори е противопоказано. Не се препоръчва и



приемането на кветиапин едновременно със сок от грейпфрут.

При фармакокинетично проучване с многократно дозиране е наблюдавано, че предписването на карбамазепин (известен индуктор на чернодробни ензими) по време на лечение с кветиапин значително повишава клирънса на кветиапин. Това увеличение на клирънса е намалило експозицията на кветиапин (измерена като AUC) до средно 13% в сравнение с тази при прилагане само на кветиапин. В резултат на това взаимодействие може да възникне понижаване на плазмените концентрации, което да се отрази върху ефикасността на лечението с кветиапин. Лечението с кветиапин при пациенти, които получават чернодробни ензимни индуктори, трябва да става след внимателна преценка на съотношението полза от лечението с кветиапин срещу риска от преустановяване на лечението с чернодробния ензимен индуктор. Важно е всяка промяна на чернодробния ензимен индуктор да става постепенно. При необходимост, чернодробния ензимен индуктор трябва да бъде заменен с не-индуктор (напр. натриев валпроат) (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително от едновременното приложение на антидепресанти, имипрамин (известен CYP 2D6 инхибитор) или флуоксетин (известен CYP3A4 и CYP2D6 инхибитор).

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

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

Фармакокинетиката на лития остава непроменена при едновременното прилагане с кветиапин. В едно 6-седмично рандомизирано клинично изпитване на литий и кветиапин таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо и кветиапин таблетки с удължено освобождаване при възрастни пациенти с остра мания по-висока честота на екстрапирамидни събития (по-специално тремор), сънливост и наддаване на тегло е наблюдавана в групата с добавяне на литий в сравнение с групата с добавяне на плацебо (вж. точка 5.1). Фармакокинетиката на натриевия валпроат и кветиапин не се променят в клинично значима степен когато се приемат в комбинация. Ретроспективно проучване при деца и възрастни, получавали валпроат, кветиапин, или и двете, е показало по-висока инцидентност на левкопения и неутропения в комбинираната група срещу монотерапевтичната група.

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

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

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

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Бременност**

##### ***Първи триместър***

Умереното количество публикувани данни от случаи на бременност с експозиция на кветиапин (т.е. между 300-1000 изхода от бременност), включително отделни съобщения и някои наблюдателни клинични изпитвания, не предполагат повишен риск от малформации, дължащи се на лечението. Въз основа на наличните данни, обаче, не може да се направи категорично



заклучение. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). По тази причина, кветиапин трябва да се прилага по време на бременност само когато ползата за майката превишава, потенциалния риск за плода.

#### Трети триместър

Новородени, на които майките са приемали антипсихотици (включително кветиапин) по време на третия триместър на бременността, са изложени на риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни и / или симптоми на отнемането, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушения на храненето. Следователно, новородените трябва да се наблюдават внимателно.

#### Кърмене

Въз основа на много ограничените данни от публикувани съобщения за екскреция на кветиапин в майчиното мляко, екскрецията на кветиапин в терапевтични дози изглежда малко вероятна. Поради липса на надеждни данни, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Кветиакс, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Ефектите на кветиапин върху фертилитета при човека не са оценявани. Ефекти, свързани с повишени нива на пролактин, са наблюдавани при плъхове, въпреки че те не са директно приложими при хора (вж. точка 5.3 Предклинични данни).

### **4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини**

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

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

Тежките кожни нежелани реакции (SCARs), включващи синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (ТЕН), лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), са съобщавани като свързани с лечението с кветиапин.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, свързани с терапията с кветиапин, са представени в таблицата по-долу (Таблица 1) според формат, препоръчан от Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

#### **Таблица 1 НЛР, свързани с терапията с кветиапин**

Нежеланите събития са класифицирани по честота както следва: много чести ( $> 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ), и с неизвестна честота (не могат да се предвидят от наличните данни).

| <i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i> |                                                                                                     |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Много чести:                                  | понижен хемоглобин <sup>22</sup>                                                                    |
| Чести:                                        | левкопения <sup>1,28</sup> , понижен брой на неутрофилите, повишаване на еозинофилите <sup>27</sup> |
| Нечести:                                      | тромбоцитопения, анемия, понижаване на броя на тромбоцитите <sup>13</sup>                           |



|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       | неутропения <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                              |
| Редки:                                                | агранулоцитоза <sup>26</sup>                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Нарушения на имунната система</i>                  |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Нечести:                                              | свръхчувствителност (включително алергични кожни реакции)                                                                                                                                                                             |
| Много редки:                                          | анафилактични реакции <sup>5</sup>                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Ендокринни нарушения</i>                           |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Чести:                                                | хиперпролактинемия <sup>15</sup> понижаване на общия Т <sub>4</sub> <sup>24</sup> , понижаване на свободния Т <sub>4</sub> <sup>24</sup> , понижаване на общия Т <sub>3</sub> <sup>24</sup> , повишаване на TSH <sup>24</sup>         |
| Нечести:                                              | понижаване на свободния Т <sub>3</sub> <sup>24</sup> , хипотиреоидизъм <sup>21</sup>                                                                                                                                                  |
| Много редки:                                          | недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон.                                                                                                                                                                                       |
| <i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>           |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Много чести:                                          | повишаване на стойностите на триглицеридите <sup>10,30</sup> , повишаване на общия холестерол (предимно на LDL холестерол) <sup>11,30</sup> , понижаване на HDL холестерол <sup>17,30</sup> , повишаване на теглото <sup>8,30</sup> . |
| Чести:                                                | повишен апетит, глюкозата в кръвта се увеличава до хипергликемични нива <sup>6,30</sup>                                                                                                                                               |
| Нечести:                                              | хипонатриемия <sup>19</sup> , захарен диабет <sup>1,5,6</sup> , ексацербация на съществуващ диабет                                                                                                                                    |
| Редки:                                                | метаболически синдром <sup>29</sup>                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Психични нарушения</i>                             |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Чести:                                                | необичайни сънища и кошмари, суицидни намерения и суицидно поведение <sup>20</sup>                                                                                                                                                    |
| Редки:                                                | сомнамбулизъм и сродните му реакции като говорене на сън и свързани със съня хранителни разстройства                                                                                                                                  |
| <i>Нарушения на нервната система</i>                  |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Много чести:                                          | замаяност <sup>4,16</sup> , главоболие, сънливост <sup>2,16</sup> , екстрапирамидни симптоми <sup>1,21</sup>                                                                                                                          |
| Чести:                                                | дизартрия                                                                                                                                                                                                                             |
| Нечести:                                              | гърч <sup>1</sup> , синдром на неспокойните крака, късна дискинезия <sup>1,5</sup> , синкоп <sup>4,16</sup> ,                                                                                                                         |
| <i>Сърдечни нарушения</i>                             |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Чести:                                                | тахикардия <sup>4</sup> , палпитации <sup>23</sup>                                                                                                                                                                                    |
| Нечести:                                              | удължаване на QT-интервал <sup>1,12,18</sup> , брадикардия <sup>32</sup>                                                                                                                                                              |
| С неизвестна честота:                                 | кардиомиопатия, миокардит                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Нарушения на очите</i>                             |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Чести:                                                | замъглено зрение                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Съдови нарушения</i>                               |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Чести:                                                | ортостатична хипотония <sup>4,16</sup>                                                                                                                                                                                                |
| Редки:                                                | венозен тромбоемболизъм <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                  |
| С неизвестна честота:                                 | удар <sup>33</sup>                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i> |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Чести:                                                | диспнея <sup>23</sup>                                                                                                                                                                                                                 |
| Нечести:                                              | ринит                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Стомашно-чревни нарушения</i>                      |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Много чести:                                          | сухота в устата                                                                                                                                                                                                                       |
| Чести:                                                | диспепсия, запек, повръщане <sup>25</sup>                                                                                                                                                                                             |
| Нечести:                                              | дисфагия <sup>7</sup>                                                                                                                                                                                                                 |
| Редки:                                                | панкреатит <sup>1</sup> , чревна обструкция/илеус                                                                                                                                                                                     |
| <i>Хепатобилиарни нарушения</i>                       |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Чести:                                                | повишаване на серумните трансаминази аланин аминотрансфераза (ALT) <sup>3</sup> , повишаване на гама-GT стойностите <sup>3</sup>                                                                                                      |
| Нечести:                                              | повишение на серумната аспартат аминотрансфераза (AST)                                                                                                                                                                                |



|                                                                        |                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Редки:                                                                 | жълтеница <sup>5</sup> , хепатит                                                                                                                                                     |
| <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>                          |                                                                                                                                                                                      |
| Много редки:                                                           | ангиоедем <sup>5</sup> , синдром на Stevens-Johnson <sup>5</sup>                                                                                                                     |
| С неизвестна честота:                                                  | токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), кожен васкулит |
| <i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i> |                                                                                                                                                                                      |
| Много редки:                                                           | рабдомиолиза                                                                                                                                                                         |
| <i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>                       |                                                                                                                                                                                      |
| Нечести                                                                | ретенция на урината                                                                                                                                                                  |
| <i>Бременност, пуерпериум и перинатални състояния</i>                  |                                                                                                                                                                                      |
| С неизвестна честота:                                                  | неонатален синдром на отнемането <sup>31</sup>                                                                                                                                       |
| <i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>              |                                                                                                                                                                                      |
| Нечести:                                                               | сексуална дисфункция                                                                                                                                                                 |
| Редки:                                                                 | приапизъм, галакторея, подуване на гърдите, менструални нарушения                                                                                                                    |
| <i>Общи нарушения и ефекти на мястото</i>                              |                                                                                                                                                                                      |
| Много чести:                                                           | симптоми на отнемането <sup>1,9</sup>                                                                                                                                                |
| Чести:                                                                 | леко астения, периферни отоци, раздразнителност, пирексия                                                                                                                            |
| Редки:                                                                 | невролептичен малигнен синдром <sup>1</sup> , хипотермия.                                                                                                                            |
| <i>Изследвания</i>                                                     |                                                                                                                                                                                      |
| Редки:                                                                 | Повишаване на креатин фосфокиназата <sup>14</sup>                                                                                                                                    |

1. Виж точка 4.4.

2. Сомнолентност може да се появи обикновено през първите две седмици на лечението и обикновено изчезва при продължаване на лечението с кветиапин.

3. Асимптоматично повишаване (преминаване от нормално към > 3X ULN по всяко време) на серумните трансаминази (ALT, AST) или гама-GT нива са наблюдавани при някои пациенти, лекувани с кветиапин. Тези повишения са обикновено обратими при продължителното лечение с кветиапин.

4. Както и при другите антипсихотици с алфа1 адренергично блокиращо действие, кветиапин може да често да индуцира ортостатична хипотония, свързана със замайване, тахикардия и при някои пациенти, синкоп, особено по време на началния период на титриране дозата. (виж точка 4.4)

5. Изчисляването на честотата на НЛР са били получени от постмаркетингови данни

6. Кръвна захар на гладно  $\geq 126 \text{ mg/dL}$  ( $\geq 7,0 \text{ mmol/L}$ ) или кръвната захар след хранене  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  ( $\geq 11,1 \text{ mmol/L}$ ), най-малко един път.

7. Увеличение на случаите на дисфагия с кветиапин срещу плацебо е наблюдавано само при клинични проучвания при биполарна депресия.

8. На базата на > 7% увеличение на телесното тегло от изходното ниво. Среща се главно през първите седмици на лечение при възрастни.

9. Следните симптоми на отнемане са наблюдавани най-често при плацебо-контролирани, клинични проучвания на монотерапия, които оценяват симптомите на отнемане: безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, виене на свят и раздразнителност. Честотата на тези реакции намалява значително след 1 седмица след прекъсване на лечението.

10. Триглицериди  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 2,258 \text{ mmol/l}$ ) (при пациенти на възраст  $\geq 18$  години) или  $\geq 150 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 1,694 \text{ mmol/l}$ ) (при пациенти на възраст < 18 години), най-малко един път.

11. Холестерол  $\geq 240 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$ ) (при пациенти на възраст  $\geq 18$  години) или  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 5,172 \text{ mmol/l}$ ) (при пациенти < 18 години), най-малко един път. Увеличение на нивата на LDL-холестерола  $\geq 30 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 0,769 \text{ mmol/l}$ ) се наблюдава много често. Средният промяна при пациентите с подобно повишаване е  $41,7 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 1,07 \text{ mmol/l}$ ).

12. Вижте текста по-долу.

13. Тромбоцити  $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$ , най-малко един път.

14. Въз основа на клинично проучване нежелани събития на кръвта креатин фосфокиназа увеличение не е свързана с малигнен невролептичен синдром.



15. Нива на пролактин (пациенти над 18-годишна възраст): > 20 µg / L (> 869,56 pmol / L) мъже; > 30 µg / L (> 1304,34 pmol / L) жени по всяко време.
16. Може да доведе до понижаване.
17. HDL холестерол: <40 mg/dL (1,025 mmol / l) мъже; <50 mg/dL (1,282 mmol / L) женски по всяко време.
18. Повишаване на честота на пациенти, които имат удължаване на QT-интервала от <450 msec на ≥ 450 msec с ≥ 30 msec увеличение. При плацебо-контролирани проучвания с кветиапин средната промяна на честотата на пациентите, които имат удължаване до клинично значимо ниво е подобна между кветиапин и плацебо.
19. Случаи на венозна тромбоемболия, включително случаи на белодробна емболия и случаи на дълбока венозна тромбоза, са били докладвани при лечение с антипсихотични лекарства.
20. Случаи на суицидни мисли и суицидно поведение са съобщавани по време на лечението с кветиапин или скоро след спиране на лечението (виж раздели 4.4 и 5.1).
21. Вижте точка 5.1
22. Намален хемоглобин до ≤ 13 g/dL (8.07 mmol/L) при мъже и ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) при жени, най-малко един път, настъпва при 11% от пациентите, лекувани с кветиапин при всички проучвания включително отворените разширени. За тези пациенти, максимално средно намаление на хемоглобина по всяко време е 1,50 g/dL.
23. Тези съобщения най-често се наблюдават при определянето на тахикардия, виене на свят, ортостатична хипотония и / или подлежащо сърдечно/респираторни заболявания.
24. Въз основа на промените от нормалното изходно ниво до стойност от потенциално клинично значение по всяко време след изходното ниво във всички изпитвания. Промените в общия T<sub>4</sub>, свободния T<sub>4</sub>, общия T<sub>3</sub> и свободния T<sub>4</sub> се определят като < 0,8 x ДГН (pmol/L), а промяната на TSH е > 5 mIU/L по всяко време.
25. Въз основа на повишената честота на повръщане при пациенти в старческа възраст (≥65-годишна възраст).
26. Въз основа на промяна на неутрофилите от ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/L на изходно ниво до <0,5 x 10<sup>9</sup>/L по всяко време на лечението и въз основа на пациенти с тежка неутропения (<0,5 x 10<sup>9</sup>/L) и инфекция по време на всички клинични изпитвания с кветиапин (вж. точка 4.4).
27. Въз основа на промени от нормално изходно ниво до стойност от потенциално клинично значение по всяко време след изходното ниво във всички изпитвания. Промените на еозинофилите са определени като >1 x 10<sup>9</sup> клетки/L по всяко време. Промените в еозинофилите се определят като >1 x 10<sup>9</sup> клетки/L по всяко време.
28. Въз основа на промени от нормалното изходно ниво на потенциално клинично значимо ниво по всяко време следосновното, при всички проучвания. Промените в WBC се определят като ≤ 3x10<sup>9</sup> клетки/L, по всяко време.
29. Въз основа на съобщенията за нежелани събития на метаболитен синдром от всички клинични изпитвания с кветиапин.
30. При някои пациенти се наблюдава влошаване на повече от един от метаболитни фактори на телло, кръвната захар и липидите при клиничните проучвания (вж. точка 4.4).
31. Вижте точка 4.6.
32. Може да се прояви при или около започването на лечението и може да се свързва с хипотония и/или синкоп. Честотата е базирана на доклади за нежелани лекарствени реакции за брадикардия и свързани събития при всички клинични изпитвания с кветиапин.
33. Въз основа на ретроспективно нерадомизирано епидемиологично проучване.

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

#### Педиатрична популация

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

**Таблица 2** НЛР при деца и юноши, свързани с терапия с кветиапин, които възникват с по-висока честота отколкото при възрастните или които не са идентифицирани във



### възрастната популация

Нежеланите събития са подредени по 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 ендокринната система</i>                |                                                  |
| Много чести:                                            | Повишение на пролактин <sup>1</sup>              |
| <i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>             |                                                  |
| Много чести:                                            | Повишен апетит                                   |
| <i>Нарушения на нервната система</i>                    |                                                  |
| Много чести:                                            | Екстрапирамидни симптоми <sup>3,4</sup>          |
| Чести:                                                  | Синкоп                                           |
| <i>Съдови нарушения</i>                                 |                                                  |
| Много чести:                                            | Повишаване на артериалното налягане <sup>2</sup> |
| <i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>   |                                                  |
| Чести:                                                  | Ринит                                            |
| <i>Стомашно-чревни нарушения</i>                        |                                                  |
| Много чести:                                            | Повръщане                                        |
| <i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i> |                                                  |
| Чести:                                                  | Раздразнителност <sup>3</sup>                    |

1. Стойности на пролактин (пациенти < 18 години): > 20 µg/L (> 869,56 pmol/L) мъже; > 26 µg/L (> 1130,428 pmol/L) жени по всяко време. По-малко от 1 % от пациентите имат увеличение на нивото на пролактин > 100 µg/L.

2. На базата на промяна над клинично значими прагове (адаптиран от националните институти по критериите за хигиена) или увеличения > 20 mmHg за систолното или > 10 mmHg за диастолното артериално налягане по всяко време в две краткосрочни (3-6 седмици) плацебо-контролирани проучвания.

3. Забележка: Честотата е в съответствие с тази, наблюдавана при възрастни, но раздразнителността може да бъде свързано с различни клинични последиствия при децата и юношите, в сравнение с възрастните.

4. Вижте точка 5.1

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

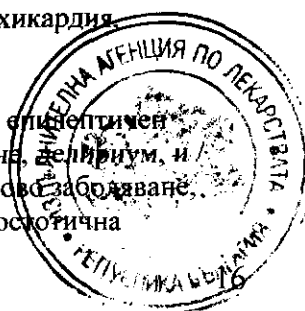
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

### 4.9 Предозиране

#### Симптоми

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

Предозирането може да доведе до удължаване на QT интервала, припадъци, епилептичен статус, рабдомиолиза, потискане на дишането, задържане на урина, объркване, делириум, и/или възбуда, кома и смърт. Пациентите с предшествашо тежко сърдечно-съдово заболяване може да са с повишен риск от ефектите на предозиране. (Виж точка 4.4, Ортостатична



хипотония).

#### Поведение при предозиране

Няма специфичен антидот на кветиапин. В случаи на тежки признаци, трябва да се има предвид възможността за участие на много лекарствени продукти и се препоръчват интензивни грижи включително освобождаване и поддържане на дихателните пътища на пациента, осигуряване на адекватно подаване на кислород и вентилация и мониториране и поддържане на сърдечно-съдовата система.

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

Тъй като намаляването на абсорбцията при предозиране не е проучено, трябва да се има предвид прилагането на стомашна промивка (след интубация на пациенти, които са в безсъзнание) и приемане на активен въглен едновременно с лаксатив.

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

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антипсихотици; Диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини  
АТС код: N05AH04

#### Механизъм на действие

Кветиапин е атипичен антипсихотичен агент. Кветиапин и активният човешки плазмен метаболит норкветиапин взаимодействат с широк спектър от невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и норкветиапин показват афинитет към мозъчните серотонинови (5HT<sub>2</sub>) и допаминовите D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> рецептори. Предполага се, че тази комбинация от рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 5HT<sub>2</sub> в сравнение с D<sub>2</sub> рецепторите, които допринасят за клиничните антипсихотични свойства и ниските екстрапирамидни нежелани реакции (ЕПС) на кветиапин в сравнение с типичните антипсихотици. Кветиапин и норкветиапин нямат значителен афинитет към бензодиазепиновите рецептори, но притежават висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните алфа-1 рецептори и умерен афинитет към адренергичните алфа-2 рецептори. Кветиапин има нисък или никакъв афинитет към мускаринови рецептори, докато норкветиапин има умерен до висок афинитет към някои мускаринови рецептори, което може да обясни анти-холинергичните (мускаринови) ефекти. Фактът, че норкветиапин инхибира NET рецептора и има частичното агонистично действие на 5HT<sub>1A</sub> рецептора, може да допринесе за терапевтичната ефикасност на кветиапин като антидепресант.

#### Фармакодинамични свойства:

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност като условно рефлексно избягване. Той също така блокира действието на агонисти на допамина, изразено поведенчески или електрофизиологично и повишава концентрациите на метаболитите на допамина.



неврохимичния индекс на блокадата на D<sub>2</sub>-допаминовите рецептори.

При предклинични тестове, предвиждащи ЕПС, кветиапин се различава от стандартните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не продуцира свръхчувствителност към D<sub>2</sub> -допаминовите рецептори след хронична употреба. Кветиапин предизвиква само слаба каталепсия в дози, които ефективно блокират D<sub>2</sub>-допаминовите рецептори.

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

#### Клинична ефективност:

##### Шизофрения

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

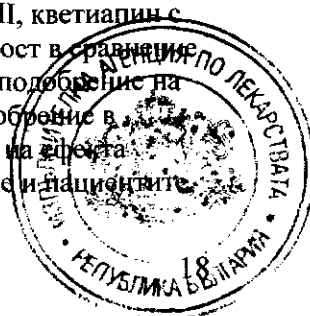
##### Биполарно разстройство

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

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

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

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



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

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

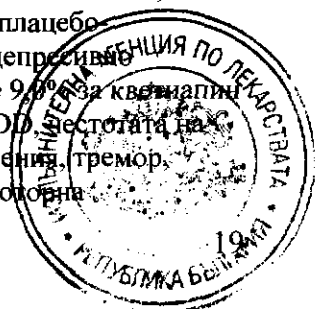
В едно 6-седмично рандомизирано клинично изпитване с литий и кветиапин с удължено освобождаване спрямо плацебо и кветиапин с удължено освобождаване при възрастни пациенти с остра мания разликата в средното подобрене на YMRS между групата с добавен литий и групата с добавено плацебо е 2,8 пункта, а разликата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

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

При клинични проучвания е отчетено, че кветиапин е ефективен при шизофрения и мания при прилагане два пъти дневно, въпреки че кветиапин има фармакокинетичен полуживот приблизително 7 часа. Това се потвърждава и от данните от позитронно-емисионната томография (ПЕТ), която идентифицира, че за кветиапин има окупиране 5HT<sub>2</sub>- и D<sub>2</sub> рецепторите до 12 часа. Не е правена оценка на сигурността и ефикасността на дози над 800 mg/ден.

#### Клинична безопасност

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



хиперактивност и мускулна ригидност) не надвишават 4% във всяка от лекуваните групи.

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

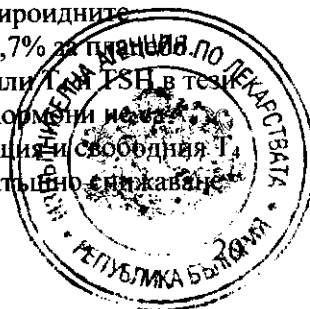
Едно 6-седмично рандомизирано клинично изпитване с литий и кветиапин с удължено освобождаване спрямо плацебо и кветиапин с удължено освобождаване при възрастни пациенти с остра мания показва, че комбинацията на кветиапин с удължено освобождаване с литий води до повече нежелани събития (63% спрямо 48% при кветиапин с удължено освобождаване в комбинация с плацебо). Резултатите от безопасността показват по-висока честота на екстрапирамидни симптоми, съобщавани при 16,8% от пациентите в групата с добавяне на литий и 6,6% в групата с добавяне на плацебо, повечето от които се състоят от тремор, съобщаван при 15,6% от пациентите в групата с добавяне на литий и 4,9% в групата с добавяне на плацебо. Честотата на сънливост е по-висока в групата с кветиапин с удължено освобождаване с добавяне на литий (12,7%) в сравнение с групата с кветиапин с удължено освобождаване с добавяне на плацебо (5,5%). Освен това, по-висок процент пациенти, лекувани в групата с добавяне на литий (8,0%), са наддали на тегло ( $\geq 7\%$ ) в края на лечението в сравнение с пациентите в групата с добавяне на плацебо (4,7%).

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

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

При всички краткосрочни плацебо-контролирани проучвания на монотерапия при пациенти с първоначален неутрофилен брой  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , е установена честота на поява на поне един случай на промяна към неутрофилен брой  $< 1,5 \times 10^9/L$  от 1,9% при болните, лекувани с кветиапин в сравнение с 1,5% при тези третиран с плацебо. Инцидентността от смяна до  $>0.5$ - $<1.0 \times 10^9/L$  е била същата (0.2%) при пациенти, третиран с кветиапин, както при тези третиран с плацебо. При всички клинични проучвания (плацебо контролирани, отворени, с провеждана активна сравнителна терапия) при пациенти с неутрофилен брой  $>1,5 \times 10^9/L$ , честотата на поява на поне един случай със смяна на неутрофилен брой  $<1,5 \times 10^9/L$  при 2,9% и до  $<0.5 \times 10^9/L$  е било 0.21% при пациенти третиран с кветиапин.

Лечението с кветиапин е свързано с дозо-зависимо намаление на нивата на тироидните хормони. Честотата на промените в TSH е 3,2% за кветиапин в сравнение с 2,7% за плацебо. Честотата на реципрочните, потенциално клинично значими промени на T<sub>3</sub> или T<sub>4</sub> в тези проучвания са редки, като наблюдаваните промени в нивата на тироидните хормони не са свързани с клинично симптоматичен хипотиреоидизъм. Намаляването на общия и свободния T<sub>4</sub> е максимално в първите шест седмици от лечението с кветиапин, без по-нататъшно спадане.



в периода на дългосрочно лечение. За около 2/3 от всички случаи, прекратяването на лечението с кветиапин е свързано с обратно развитие на ефектите върху общия и свободен T<sub>4</sub>, независимо от продължителността на лечението.

#### Катаракта / помътняване на лещата

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

#### **Педиатрична популация**

##### Клинична ефикасност

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

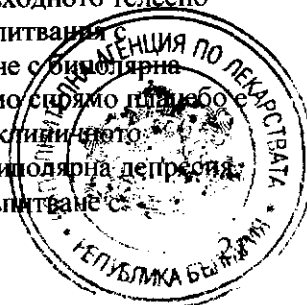
В проучването при пациенти с мания разликата в средната LS промяна на общия YMRS скор спрямо изходния (група на активно лечение минус плацебо-група) е съответно (-5,21) при пациентите на кветиапин 400 mg на ден и (-6,56) при тези на кветиапин 600 mg на ден. Честотата на отговор към лечението (подобрене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

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

В едно трето краткосрочно плацебо-контролирано клинично изпитване с монотерапия с кветиапин с удължено освобождаване при деца и юноши (на възраст 10-17 години) с биполарна депресия, ефикасност не е доказана. Няма данни за продължителността на ефекта или превенцията на рецидивите в тази възрастова група.

##### Клинична безопасност

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



биполарна депресия е имало две допълнителни събития, свързани със самоубийство, при двама пациенти. Един от тези пациенти е лекуван с кветиапин по време на събитието.

#### Дългосрочна безопасност

Едно 26-седмично отворено екстензионно проучване на студия с остро лечение (n=380 пациенти) с кветиапин във флесибилен дозов режим 400-800 mg на ден дава допълнителна информация за безопасността на лекарството. При деца и юноши се отчита покачване на артериалното налягане, като при децата и юношите се наблюдава повишаване на апетита и честотата на екстрапирамидните симптоми и покачване на серумното ниво на пролактина спрямо тези при възрастни (виж точки 4.4 и 4.8). По отношение на наддаването на тегло след коригиране за нормалния растеж при по-голяма продължителност, увеличението на Индекса на телесната маса (ИТМ) от най-малко 0,5 стандартно отклонение от изходното ниво е използвано като мярка за клинично значима промяна; 18.3% от пациентите, които са лекувани с кветиапин в продължение на най-малко 26 седмици, отговарят на този критерий.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

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

Фармакокинетиката на кветиапин и норкветиапин са линейни в рамките на одобрения дозов диапазон.

#### Разпределение

Кветиапин се свързва приблизително 83% с плазмените протеини.

#### Биотрансформация

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

Норкветиапин се образува и елиминира предимно чрез CYP3A4.

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

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

#### Елиминиране

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

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

#### Специални популации

#### Пол



Кинетиката на кветиапин не се различава между мъжете и жените.

#### Възрастни

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

#### Бъбречно увреждане

Средният плазмен клирънс на кветиапин е намален с приблизително 25% при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/мин/1.73m<sup>2</sup>), но индивидуалните стойности на клирънса са в границите нормата.

#### Чернодробно увреждане

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

#### Педиатрична популация

Фармакокинетични данни са били взети от 9 деца на възраст 10-12 години и 12 юноши, които са били на лечение с кветиапин 400 mg два пъти дневно. В стационарно състояние, дозата, поддържаща плазмените нива на активното вещество, кветиапин, при деца и юноши (10 -17 години) са били като цяло подобни на възрастните, въпреки че  $C_{max}$  при деца е в горния край на диапазона в сравнение с наблюдаваните при възрастни. В AUC и  $C_{max}$  на активния метаболит, норкветиапин, са по-високи, съответно с около 62% и 49% при деца (10 – 12 г.) и съответно с 28% и 14% при юноши (13 -17 години), в сравнение с възрастни.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Серия *in vitro* и *in vivo* проучвания не са показали данни за генотоксичност. При лабораторни животни, изложени на клинично значими нива на експозиция, са били наблюдавани следните промени, които все още не са потвърдени в дългосрочно клинично проучване: При плъхове е било наблюдавано отлагане на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни *synomolgus* - хипертрофия на фоликуларните клетки, намаляване на плазмените нива на T<sub>3</sub>, понижаване на концентрацията на хемоглобин и на броя на червените и белите кръвни клетки; а при кучета - помътняване на лещата и катаракта (За катаракта/помътняване на лещата виж точка 5.1).

В едно проучване на ембрио-феталната токсичност при зайци феталната честота на карпална/тарзална извивка е повишена. Този ефект възниква при наличие на явни ефекти при майките, като напр. намалено наддаване на телесно тегло. Тези ефекти са видими при нива на експозиция на майките, подобни или малко по-високи от тези при хора при максималната терапевтична доза. Значението на тази находка за хората е неизвестно.

В едно проучване на фертилитета при плъхове е наблюдавано гранично намаление на мъжкия фертилитет и псевдо бременност, протрахиран период на диеструс, повишен предкоитусен интервал и намалена честота на забременяване. Тези ефекти са свързани с повишени нива на пролактина и нямат директно значение за хората поради видови разлики в хормоналния контрол на репродукцията.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат



Калциев хидроген фосфат, дихидрат  
Целулоза микрокристална  
Повидон  
Царевичен натриев гликолат (тип А)  
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 4000  
Жълт железен оксид (E172) – само при 25 mg и 100 mg таблетки  
Червен железан оксид (E172) – само при 25 mg таблетки

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3 Срок на годност**

5 години.

HDPE таблетен контейнер:

Срокът на годност след първо отваряне е 3 месеца.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Лекарственият продукт не изисква специални условия за съхранение.

**6.5 Данни за опаковката**

Блистерна (PVC/Alu): 6 (само 25 mg таблетки), 10, 20, 30, 30 x 1, 50, 60, 90, 98, 100, 100 x 1, 120 (само 150 mg и 300 mg таблетки), 180 (само 150 mg и 300 mg таблетки) или 240 (само 150 mg и 300 mg таблетки) таблетки в кутия.

Полиетиленов (HDPE) пластмасов контейнер: 250 таблетки (само 100 mg и 200 mg) в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Квентиакс 25 mg - Рег. №: 20100174  
Квентиакс 100 mg - Рег. №: 20100175  
Квентиакс 150 mg - Рег. №: 20100176  
Квентиакс 200 mg - Рег. №: 20100177  
Квентиакс 300 mg - Рег. №: 20100178

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



## УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 16.03.2010

Дата на последно подновяване: 21.02.2013

### 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02 Декември 2021

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

