

20190160/61/62
86/711/76-4882-7
05-12-2019

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кветикон 25 mg филмирани таблетки
Кветикон 100 mg филмирани таблетки
Кветикон 200 mg филмирани таблетки

Queticon 25 mg film-coated tablets
Queticon 100 mg film-coated tablets
Queticon 200 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg кветиапин (*quetiapine*), като кветиапин фумарат (*quetiapine fumarate*).

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg кветиапин (*quetiapine*), като кветиапин фумарат (*quetiapine fumarate*).

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg кветиапин (*quetiapine*), като кветиапин фумарат (*quetiapine fumarate*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

Всяка таблетка от 25 mg съдържа 5,175 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка от 100 mg съдържа 20,70 mg лактоза монохидрат.

Всяка таблетка от 200 mg съдържа 41,40 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощни вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Кветикон 25 mg филмирани таблетки: светло розови, кръгли, филмирани таблетки, с релефно изображение „F71“ от едната страна.

Кветикон 100 mg филмирани таблетки: жълти, кръгли, филмирани таблетки, с релефно изображение „F73“ от едната страна.

Кветикон 200 mg филмирани таблетки: бели, кръгли, филмирани таблетки, с релефно изображение „F75“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

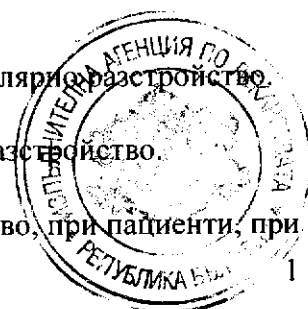
4.1. Терапевтични показания

За лечение на шизофрения.

За лечение на умерени до тежки манийни епизоди, свързани с биполарно разстройство.

За лечение на големи депресивни епизоди, свързани с биполарно разстройство.

Предотвратяване на рецидив при пациенти с биполарно разстройство, при пациенти, при



които манийните или депресивните епизоди се овладяват при лечение с кветиапин.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За всяко показание съществуват различни схеми на дозировката. Поради това трябва да се осигури пълна информираност на пациентите за подходящата дозировка за тяхното състояние

Възрастни

За лечение на шизофрения

Кветикон трябва да се прилага два пъти дневно. Общата дневна доза за първите четири дни от лечението е 50 mg (1^{-ви} ден), 100 mg (2^{-ри} ден), 200 mg (3^{-ти} ден) и 300 mg (4^{-ти} ден). След четвъртия ден нататък, дневната доза трябва да бъде титрирана до ефективната доза от 300 mg до 450 mg. Дозата може да се коригира в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент в границите от 150 mg до 750 mg дневно.

За лечение на умерени до тежки манийни епизоди, свързани с биполарно разстройство

Кветикон трябва да се прилага два пъти дневно. Общата дневна доза за първите четири дни на лечението е 100 mg (ден 1^{-ви}), 200 mg (ден 2^{-ри}), 300 mg (ден 3^{-ти}) и 400 mg (ден 4^{-ти}). Последващо коригиране на дозата до 800 mg дневно до ден 6^{-и} трябва да става чрез увеличение на дозата с не повече от 200 mg дневно.

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

За лечение на депресивни епизоди, свързани с биполарно разстройство

Кветикон трябва да се прилага веднъж дневно, вечер, преди лягане. Общата дневна доза за първите четири дни на лечението е 50 mg (ден 1^{-ви}), 100 mg (ден 2-ри), 200 mg (ден 3^{-ти}) и 300 mg (ден 4^{-ти}).

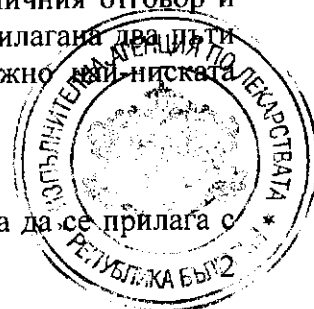
Препоръчваната доза е 300 mg дневно. Не е наблюдавана допълнителна полза при групата на лечение с 600 mg, в сравнение с групата, лекувана с 300 mg (вижте точка 5.1). При отделни пациенти лечение с 600 mg може да е полза. Дози по-големи от 300 mg трябва да се предписват от лекари с достатъчно опит при лечение на биполарно разстройство. Проучвания са показали, че при отделни пациенти с оглед на поносимостта може да се обмисли намаляване на дозата до минимум 200 mg.

За предотвратяване на рецидив при биполарно разстройство

За предотвратяване на рецидив на манийни, смесени или депресивни епизоди при биполарно разстройство, пациенти, които са отговорили на кветиапин при остро лечение на биполарно разстройство, трябва да продължат лечението със същата доза кветиапин. Дневната доза може да се коригира в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на всеки пациент в границите от 300 mg до 800 mg, прилагана два пъти дневно. При поддържащото лечение е важно да се използва възможно най-ниската ефективна доза.

Пациенти в старческа възраст

Както при другите антипсихотици и антидепресанти, кветиапин трябва да се прилага с



повишено внимание при пациенти в старческа възраст, особено в началния период на дозиране. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент, честотата на титриране на дозата на кветиапин може да е необходимо да става по-бавно, а дневната терапевтична доза да е по-ниска отколкото при по-млади пациенти. Средният плазмен прием на кветиапин бе намален с 30% до 50% при пациенти в старческа възраст, в сравнение с по-млади пациенти.

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

Педиатрична популация

Кветиапин не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като няма налични данни за тази група пациенти. Наличните данни от плацебо-контролирани клинични проучвания са представени в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Увреждане на бъбреците

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

Увреждане на черния дроб

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

Начин на приложение

Кветикон таблетки може да се приема с или без храна.

4.3 Противопоказания

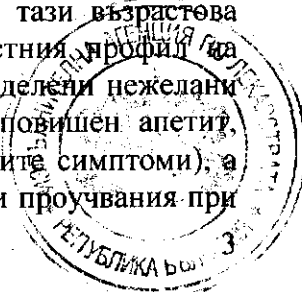
- Свръхчувствителност към активната съставка или някое от помощните вещества на този продукт, изброени в точка 6.1.
- Съпътстващото приложение на инхибитори на цитохром P450 3A4, като ХИВ-протеазни инхибитори, азолови антимикотици, еритромицин, кларитромицин и нефазодон (вижте точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като кветиапин се прилага при няколко показания, профилът на безопасност зависи от диагнозата на всеки отделен пациент и доза, която се прилага.

Педиатрична популация

Приложението на кветиапин при деца и юноши на възраст под 18 години не се препоръчва поради липса на данни, подкрепящи използването му в тази възрастова група. Клинични проучвания показват, че в допълнение към известния профил на безопасност при възрастни (вижте точка 4.8), при деца и юноши определени нежелани реакции настъпват с по-висока честота, в сравнение с възрастни (повишен апетит, повишаване в стойностите на пролактина в серума и екстрапирамидните симптоми), а беше установена и една нежелана реакция, която не е наблюдавана при проучвания при



възрастни (повишено артериално налягане). При деца и юноши са наблюдавани и промени в показателите за функцията на щитовидната жлеза.

В допълнение, дългосрочните последици от лечението върху растежа и развитието не са проучвани за период, по-дълъг от 26 седмици. Дългосрочните последици по отношение на когнитивното и поведенческото развитие не са известни.

В плацебо-контролирани клинични проучвания лечението на шизофрения и биполарна мания при деца и юноши с кветиапин, в сравнение с плацебо се свързва с повишена честота на развитие на екстрапирамидни симптоми (ЕПС) (вижте точка 4.8).

Самоубийство/суицидни мисли или влошаване на клиничното състояние

Депресията е свързана с повешен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицидно свързани събития). Този риск персистира до настъпване на същинската ремисия. Тъй като подобрение в състоянието може да не настъпи през първите няколко седмици от лечението или повече, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно, докато това подобрение не настъпи. Клиничният опит показва, че рискът от суицидност може да се увеличи в ранните етапи на възстановяване.

В допълнение, лекарите трябва да вземат под внимание възможния риск от суицидно свързани събития след внезапно спиране на лечението с кветиапин, поради известните рискови фактори свързани с лечението на заболяването.

Други психиатрични състояния, за които кветиапин се предписва, може също да бъдат свързани с повишен риск от суицидно свързани събития. В допълнение тези състояния може да се проявят с големи депресивни епизоди. Поради това, предпазните мерки, които се съблюдават при лечение на пациенти с големи депресивни епизоди, трябва да се съблюдават и при лечение на пациенти с други психиатрични нарушения.

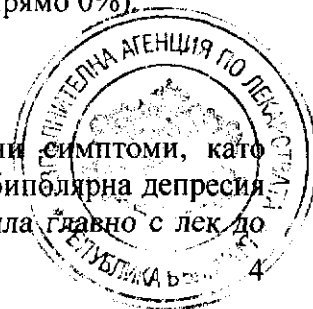
Установено е, че пациенти с анамнеза за суицидно свързани събития или тези, обхванати в значителна степен от суицидни намерения преди започване на лечение, са с много голям риск за суицидни мисли или самонараняване и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечение. Един мета-анализ на плацебо-контролирани клинични проучвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психиатрични разстройства показва повишаване на риска от суицидно поведение при антидепресантите, в сравнение с плацебо при пациенти на възраст под 25 години.

Пациентите, и по-специално тези с висок риск, трябва да се проследяват отблизо по време на лечение, особено в началото на лечение и след промяна на дозата. Пациентите (и тези които се грижат за тях) внимателно трябва да наблюдават за всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и незабавно да търсят лекарска помощ при проява на тези симптоми.

В краткосрочни плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с големи депресивни епизоди при биполарно разстройство беше наблюдаван повишен риск за суицидно свързани събития при млади пациенти (на възраст под 25 години), които са били лекувани с кветиапин, в сравнение с плацебо (съответно 3,0% спрямо 0%).

Сомнолентност и замаяност

Лечението с кветиапин е свързано със сомнолентност и свързани симптоми, като седация (вижте точка 4.8). В клинични проучвания при пациенти с биполарна депресия проявата е била обикновено след първите 3 дни от лечение и е била главно с лек до



умерен интензитет. При пациенти с биполарно разстройство, при които сомнолентността е с тежка интензивност, се налага по-чест контакт в продължение на минимум 2 седмици от появата на сомнолентност, или докато симптомите се подобрят и може да се обмисли необходимостта от прекъсване на лечението.

Лечението с кветиапин се свързва с ортостатична хипотензия и свързана с нея замаяност (вижте точка 4.8), която, както сомнолентността, се проявява обикновено в началния период на повишаване на дозата. Това може да повиши случаите на случайно нараняване (при падане) най-често при пациенти в старческа възраст. Поради това пациентите трябва да бъдат предупредени да бъдат внимателни, докато свикнат с възможните ефекти на лекарството.

Сърдечно-съдови

Кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдова болест или други състояния, предразполагащи към хипотония. Кветиапин може да придивика ортостатична хипотензия, особено по време на началния период на повишаване на дозата, и следователно, ако това се случи, трябва да се прецени нуждата от намаляване на дозата или нейното по-плавно повишаване. При пациенти с изразено сърдечно-съдово заболяване трябва да се обмисли схема с по-разредено повишаване на дозата.

Венозен тромбоемболизъм (ВТЕ)

Случаи на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) са съобщавани при приложение на антипсихотични лекарствени продукти. Тай като пациентите, лекувани с антипсихотици, често са предразположени към рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да бъдат установени преди и по време на лечение с кветиапин и да се предприемат подходящи мерки.

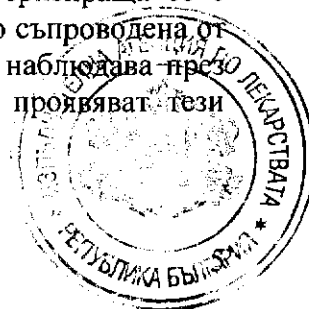
Гърчове

При контролираните клинични изпитвания не е установена разлика в честотата на поява на гърчове при пациентите, лекувани с кветиапин или плацебо. Няма данни за случаи на проява на гърчове при пациенти с анамнеза за гърчове. Както при другите антипсихотични продукти, препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за гърчове (вижте точка 4.8).

Екстрапирамидни симптоми

При плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти беше установено повишаване на честотата на екстрапирамидните симптоми (ЕПС) при пациенти, лекувани с кветиапин при големи депресивни епизоди с биполарно разстройство, сравнение с плацебо (вижте точка 4.8).

Употребата на кветиапин се свързва с проявата на акатизия, характеризираща се с неприятно усещане или тъжно безпокойство и нужда за движение, често съпроводена от неспособност да се седи и стои неподвижно. Това най-обикновено се наблюдава през първите няколко седмици на лечение. При пациенти, при които се проявяват тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно.



Късна дискинезия

Ако се появят признаци или симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване приемането на кветиапин). Симптомите могат да се влошат или дори да се появят отново след прекратяване на лечението (вижте точка 4.8).

Невролептичен малигнен синдром

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

Тежка неутропения

Тежка неутропения (брой на неутрофили $<0,5 \times 10^9/l$) се съобщава нечесто при клинични проучвания с кветиапин. Повече случаи на тежка неутропения са наблюдавани в рамките на няколко месеца след започване на лечение с кветиапин. Не е установена явна зависимост от дозата. От постмаркетинговия опит е установено, че левкопенията и/или неутропенията отзвучават след спиране на лечението с кветиапин. Възможни рискови фактори за неутропения включват предшестващ намален брой на бели кръвни клетки и анамнеза за лекарствено индуцирана неутропения. Приемът на кветиапин трябва да се преустанови при пациенти с брой на неутрофили $<1 \times 10^9/l$. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция, а броя на неутрофили да се следи (до повишение над $1,5 \times 10^9/l$) (вижте точка 5.1).

Телесна маса

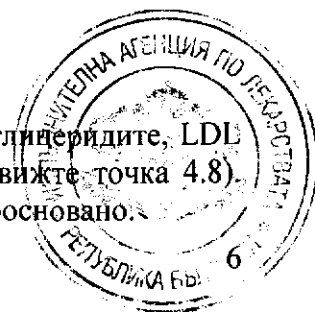
Има съобщения за повишаване на телесната маса при пациенти, лекувани с кветиапин и това трябва да се проследява и контролира според клиничните ръководства за антипсихотично лечение (вижте точки 4.8 и 5.1).

Хипергликемия

Има редки съобщения за хипергликемия и/или развитие или обостряне на съществуващ диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, включително и с летален изход (вижте точка 4.8). В някои случаи има съобщения за предхождащо повишаване на телесната маса, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се подходящ клиничен контрол в съответствие с утвърдените препоръки за лечение с антипсихотици. Пациенти, лекувани с всеки антипсихотичен продукт, 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 развитие на захарен диабет трябва редовно да се контролират за влошаване на гликемичния контрол. Телесната маса трябва да се следи редовно.

Липиди

По време на клинични проучвания са наблюдавани покачване на триглицеридите, LDL холестерол и общия холестерол и понижаване на HDL холестерол (вижте точка 4.8). Повишените стойности на липидите се овладяват, когато е клинично обосновано.



Метаболитен риск

Имайки предвид наблюдаваните при клинични проучвания промени в теглото, глюкозата в кръвта (хипергликемия) и липидите при пациенти може да възникне влошаване на профила на метаболитния риск (включително и тези с нормални изходни стойности), който трябва да се овладява когато е клинично обосновано (вижте също точка 4.8).

Удължаване на QT-интервала

По време на клинични изпитвания и при приложение в съответствие с кратката характеристика на продукта, приложението на кветиапин не е било свързано с персистиращо удължаване на абсолютния QT-интервал. В постмаркетинговите данни беше съобщено за удължаване на QT-интервала от кветиапин при терапевтични дози (вижте точка 4.8) и при предозиране (вижте точка 4.9). Както при другите антипсихотици, кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание, когато се предписва на пациенти със сърдечно-съдови заболявания или фамилна анамнеза за удължаване на QT-интервала. Внимание също е необходимо, когато кветиапин се предписва заедно с лекарства, които удължават QT-интервала или при съпътстващо приемане на невролептици, особено при пациенти в старческа възраст, пациенти със синдром на вродено удължен QT-интервал, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия (вижте точка 4.5).

Панкреатит

При клинични проучвания и от постмаркетинговия опит се съобщава за панкреатит, без обаче да е установена причинно-следствена връзка. От данните от постмаркетинговия опит при много от пациентите имаше фактори, за които е известно, че причиняват панкреатит, като повишаване в стойностите на триглицеридите (вижте „Липиди“ в точка 4.4), камъни в жлъчката и консумация на алкохол в по-големи количества.

Дисфагия

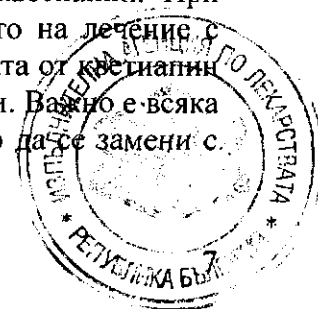
Съобщава се за дисфагия при лечение с кветиапин (вижте точка 4.8). Кветиапин трябва да се използва предпазливо при пациенти с риск за аспирационна пневмония.

Остри симптоми на отнемане като гадене, повръщане и безсъние са описани след внезапно спиране приемането на антипсихотични лекарства, включително кветиапин. Препоръчва се постепенно спиране на лечението.

Взаимодействия

Вижте също точка 4.5.

Съпътстващото приложение на кветиапин с мощни индуктори на чернодробните ензими, като карбамазепин или фенитоин значително намалява концентрацията на кветиапин в плазмата, което може да повлияе на ефикасността на лечението с кветиапин. При пациенти, получаващи индуктор на чернодробните ензими, започването на лечение с кветиапин трябва да стане само ако лекуващият лекар прецени, че ползата от кветиапин превишава риска от отстраняване на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора да бъде постепенна и ако е необходимо да се замени с неиндуктор (напр. натриев валпроат).



Допълнителна информация

Данните за кветиапин в комбинация с дивалпроекс или литий при остри умерени до тежки манийни епизоди са ограничени, въпреки че комбинираното лечение е с добра поносимост (вижте точка 4.8 и 5.1). Данните показват адитивен ефект на 3-та седмица.

Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция

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

Приблизително трикратно увеличен риск от мозъчно-съдови нежелани събития е установен при рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания с някои атипични антипсихотици при популация с деменция. Механизмът за този увеличен риск е неизвестен. 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 атипични антипсихотични лекарства, е съобщено, че пациентите в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, са с повишен риск от смърт, в сравнение с плацебо. При две плацебо-контролирани проучвания с кветиапин в продължение на 10 седмици при същата популация пациенти (n=710, средна възраст 83 години, диапазон 56-99 години), рискът от смъртност при лекуваните с кветиапин пациенти е 5,5% в сравнение с 3,2% при плацебо групата. Пациентите в тези проучвания са починали от различни причини, съответстващи на очакванията за тази популация. Тези данни не установяват причинно-следствена връзка между лечението с кветиапин и смъртта при пациенти в старческа възраст с деменция.

Лактоза

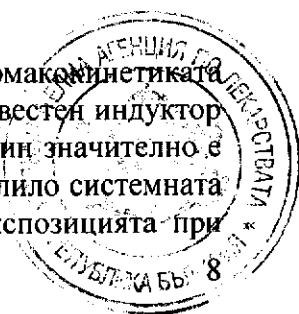
Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

С оглед на първичните ефекти на кветиапин върху ЦНС, той трябва да се прилага с внимание в комбинация с други продукти с централно действие и с алкохол.

Цитохром P450 (CYP) 3A4 е ензимът, който е първично отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин. В едно проучване за лекарствени взаимодействия на кветиапин при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (доза от 25 mg) с кетоконазол, инхибитор на CYP3A4, е довело до 5-8кратно повишение на AUC на кветиапин. Въз основа на това, едновременното приложение на кветиапин с CYP3A4 инхибитори е противопоказано. Също така не се препоръчва консумация на сок от грейпфрут, докато се приема кветиапин.

При проучване с многократно дозиране при пациенти за оценка на фармакокинетиката на кветиапин, прилаган преди и по време на лечение с карбамазепин (известен индуктор на чернодробните ензими), едновременното приложение на карбамазепин значително е увеличило клирънса на кветиапин. Това увеличение на клирънса е намалило системната експозиция на кветиапин (измерена чрез AUC) до средно 13% от експозицията при



самостоятелно приложение на кветиапин, въпреки че при някои пациенти е наблюдаван по-голям ефект. В резултат от това взаимодействие може да се постигнат по-ниски концентрации в плазмата, което може да засегне ефикасността на лечението с кветиапин. Едновременното приложение на кветиапин и фенитоин (друг индуктор на микрозомалните ензими) предизвиква значително повишение на клирънса на кветиапин с приблизително 450%. При пациенти, получаващи индуктор на чернодробните ензими, започването на терапия с кветиапин трябва да стане само ако лекарят прецени, че ползата от кветиапин надвишава риска от отстраняване на ензимния индуктор. Важно е всяка промяна на индуктора да е постепенна и ако е необходимо, да се замества с не-индуктор (напр. натриев валпроат) (вижте също точка 4.4).

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

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо от едновременното приложение с антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Съпътстващото приложение на кветиапин и тиоридазин е предизвикало увеличение на клирънса на кветиапин с приблизително 70%.

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

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

В едно 6 седмично проучване на литий и кветиапин с удължено освобождаване спрямо плацебо и кветиапин с удължено освобождаване при възрастни пациенти с остра мания, по-висок брой на случаи на екстрапирамидни събития (в частност тремор), сомнолетност и нарастване на телесна маса са наблюдавани в групата на литий и кветиапин сравнено с групата на плацебо и кветиапин (вижте точка 5.1).

Фармакокинетиките на натриев валпроат и кветиапин не се променят в клинично значима степен, когато са прилагани едновременно. В ретроспективно проучване при деца и юноши, които са приемали валпроат, кветиапин или и двата продукта беше установена по-висока честота на левкопения и неутропения в групата на комбинирано лечение, спрямо групите на монотерапия.

Съответни проучвания за взаимодействие с най-често прилаганите сърдечно-съдови лекарства не са провеждани.

Кветиапин трябва да се прилага с повишено-внимание, когато е предписан заедно с лекарствени продукти, които причиняват електролитен дисбаланс или удължават QT-интервала.

При пациенти, които вземат метадон има съобщения за фалшиво положителни резултати от ензимно-свързани и имуносорбентни тестове за метадон и трициклични антидепресанти. Препоръчва се потвърждаване на съмнителните резултати от тези тестове чрез подходящ хроматографски метод.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Първи триместър

Неголям брой публикувани данни от приложение при бременности (между 300-1 000 потвърдени бременности), включително отделни съобщения и някои обсервационни проучвания не предполагат покачване на риска за малформации, свързани лечението. Въпреки това на основа на всички налични данни, окончателно заключение не може да се направи. Експериментални изследвания при животни показаха репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3).

Поради това, при бременни жени кветиапин трябва да се употребява само ако ползата оправдава потенциалния риск.

Трети триместър

Новородени, които са били изложени на действието на антипсихотици (включително кветиапин), поради това, че майката е вземала такива продукти през третия триместър на бременността са с риск за проява на нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптом на отнемането и те може да са с различна тежест и продължителност след раждане. Съобщени са възбуденост, хипертензия, хипотензия, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или нарушения в храненето. Поради това, новородените трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Кърмене

На основа на много ограничени данни от публикувани съобщения за отделяне на кветиапин в кърмата при хора, екскреция на кветиапин, прилаган в терапевтични дози са противоречиви. Поради липса на сигурни данни трябва да се направи избор дали да се спре кърменето или да се спре лечението с кветиапин на основа на ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

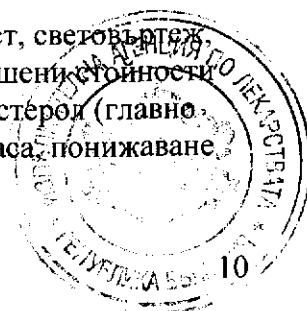
Ефектите на кветиапин върху човешкия фертилитет не са оценявани. Ефекти, свързани с покачане на стойностите на пролактин бяха наблюдавани при плъхове, въпреки че те пряко не са свързани с хората (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции при кветиапин ($\geq 10\%$) са сомнолентност, световъртеж, главоболие, сухота в устата, симптоми на отнемане (прекъсване), повишени стойности на триглицеридите в серума, повишаване в стойностите на общия холестерол (главно LDL-холестерол), намален HDL-холестерол, покачване на телесната маса, понижаване на хемоглобина и екстрапирамидни симптоми.



Нежеланите лекарствени реакции, свързани с приложението на кветиапин, са представени по-долу (табл. 1.) във формат, препоръчан от Съвета на международните организации за медицински науки (CIOMS III Working Group, 1995).

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции, свързани с лечение с кветиапин

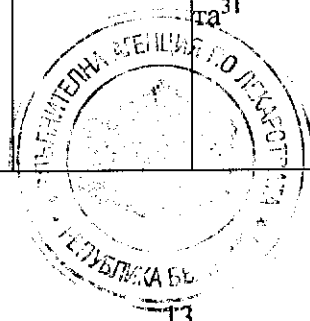
Системо- органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неиз- вестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Понижен хемоглобин ²²	Левкопения, ^{1,28,} понижаване на броя на неутрофилите, повишаване на броя на еозинофилите ²⁷	Неутро- пения ¹ , тромбо- цитопения,анемия, понижен брой тромбоцити ¹³	Агрануло- цитоза ²⁶		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствител- ност (включи- телно алергични кожни реакции)		Анафи- лактич- на реак- ция ⁵	
Нарушения на ендокринната система		Хиперпролак- тинемия ¹⁵ , намаляване на общия T_4 ²⁴ , намаляване на свободния T_4 ²⁴ , намаляване на обща T_3 ²⁴ , повишен TSH ²⁴	Намаляване на свободния T_3 ²⁴ , хипотиреоидизъм ²¹ реоид		Непод- ходяща секре- ция на анти- диурети- чен хормон	



Системно органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неиз- вестна честота
Нарушения на метабо- лизма и храненето	Повишени стойности на триглицериди в серума ^{10,30} , повишен общ холестерол (предимно LDL-холесте- рол) ^{11,30} , понижаване на HDL-хо- лестерол ^{17,30} , увеличаване на теглото ^{8,30}	Повишен апетит, повишаване в стойностите на глюкоза в кръвта до хипергли- кемични стойности ^{6,30}	Хипо- натрие- м и я ¹⁹ , захарен диабет ^{1,5} , обостряне на същест- вуващ диабет	Метаболи- тен синдром ²⁹		
Психиа- трични нарушения		Абнормни сънища и кошмари, суицидни намерения и суицидно поведение ²⁰		Сомнамбулизъм и други свързани събития, като говорене на сън и свързани със съня нарушения в храненето		
Нарушения на нервната система	Замаяност ^{4,16} , сомнолент- ност ^{2,16} , гла- воболие, екстрапира- мидни симптоми ^{1,21}	Дизартрия	Гърч ¹ , синдром на неспо- койните крака, къс- на диски- незия ^{1,5} , синкоп ^{4,16}			
Сърдечни нарушения		Тахикардия ⁴ , палпитации ²³	Удължен QT-интер- вал ^{1,12,18} , брадикар- дия ³²			
Нарушения на окото		Замъглено виждане				
Съдови нарушения		Ортостатична хипотония ^{4,16}		Венозен тромбо- ембо- лизъм ¹		



Системно органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неиз- вестна честота
Респира- торни, гръдни и медиастин- ални нарушения		Диспнея ²³	Ринит			
Стомашно- чревни нарушения	Сухота в устата	Запек, диспепсия, повръщане ²⁵	Дисфагия ⁷	Панкреа- тит ¹ , чрев- на обструк- ция/илеус		
Хепато- билиарни нарушения		Повишаване на стойностите на аланин аминок- трансферазата в серума (АЛАТ) ³ , повишаване на стойностите на ГГТ ³	Повишава- не на стой- ностите на аспартат амино- трансфера- зата в серума (АСАТ) ³	Жълтени- ца ⁵ , хепатит		
Нарушения на кожата и подкожна- та тъкан					Ангиноедем ³ , синдром на Stevens- Johnson ⁵	Токсична епидер- мална некроли- за, мулти- формена еритема
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединител- ната тъкан					Рабдо- миоли- за	
Нарушения на бъбреци- те и пикочните пътища			Задържане на урина			
Бременност, раждане и перинатал- ни състоя- ния						Синдром на отне- мане при кърмаче- та ³¹



Системно органна класификация	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неиз- вестна честота
Нарушения на възпроиз- водителна- та система и гърдата			Сексуална дисфунк- ция	Приапи- зъм, галакто- рея, поду- ване на гърдите, менструл- ни нарушения		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Симптоми на отнемане (прекрояване) ^{1,9}	Лека астения, периферен оток, раздразнител- ност, пирексия		Злокачес- твен невролеп- тичен синдром ¹ , хипотер- мия		
Резултати от лаборатор- ни изслед- вания				Повишава не на стойнос- тите на креатин фосфоки- назата ¹⁴ в кръвта		

¹ Вижте точка 4.4.

² Сомнолентност може да се появи по време на първите две седмици на лечение и обикновено изчезва с продължаване на лечението с кветиапин.

³ Асимптоматично повишаване (отклонение от нормалните стойности до >3 пъти над горната граница, определено по всяко време) на стойностите на серумните трансаминази (АЛАТ, АСАТ) или стойностите на ГГТ е наблюдавано при някои пациенти, приемащи кветиапин. Това повишение обикновено е обратимо при продължаване на лечението с кветиапин.

⁴ Както при други антипсихотици, блокиращи алфа-1 адренергична активност, кветиапин може обичайно да предизвика ортостатична хипотензия, свързана със замайване, тахикардия и при някои пациенти синкоп, особено по време на първоначалното титриране на дозата (вижте точка 4.4).

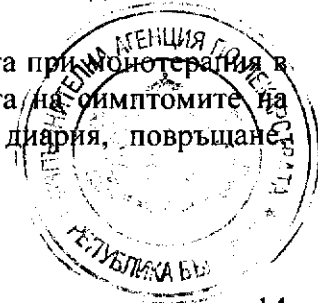
⁵ Определянето на честотата за тези нежелани реакции се основава само на постмаркетинговите данни.

⁶ Стойности на глюкоза на гладно ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) или след приемане на храна ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) отчетени поне веднъж.

⁷ Покачване на случаите на поява на дисфагия при приложение на кветиапин, сравнени с плацебо е била наблюдавана само в клинични проучвания за биполарна депресия.

⁸ Изчислено на база от >7% повишаване на телесното тегло от нормата. Наблюдава се главно през първите седмици на лечението при възрастни.

⁹ Изброените симптоми на отнемане са наблюдавани с по-голяма честота при монотерапия в остри плацебо-контролирани клинични изпитвания, като обща честота на симптомите на внезапно прекъсване на лечението: инсомния, гадене, главоболие, диария, повръщане.



замаяност и раздразнителност. Те намаляват значително една седмица след прекъсване на лечението.

¹⁰ Стойности на триглицериди ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (пациенти на възраст над 18 години) или ≥ 150 mg/dl ($> 1,694$ mmol/l) (пациенти на възраст под 18 години) отчетени поне веднъж.

¹¹ Стойности на холестерол ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (пациенти на възраст над 18 години) или ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (пациенти на възраст под 18 години), отчетени поне веднъж. Едно повишаване на LDL холестерол от ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) е наблюдавано много често.

При пациентите, при които това повишаване е наблюдавано, средните стойности са били 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).

¹² Вижте текста по-долу.

¹³ Брой на тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/l$ отчетени поне веднъж.

¹⁴ От съобщените нежелани реакции от клинични изпитвания за покачване в стойностите на креатин фосфокиназа в кръвта, без да е свързано с невролептичен малигнен синдром.

¹⁵ Стойности на пролактин (пациенти на възраст над 18 години): при мъже: > 20 mcg/l ($> 869,56$ pmol/l), при жени > 30 mcg/l ($> 1304,34$ pmol/l), отчетени по всяко време.

¹⁶ Може да причини падане.

¹⁷ Стойности на HDL холестерол: мъже < 40 mg/dl (1,025 mmol/l), жени < 50 mg/dl (1,282 mmol/l), отчетени по всяко време.

¹⁸ Случаите с пациенти, които имат промяна на QT-интервала от < 450 msec до ≥ 450 msec с повишение от ≥ 30 msec. При плацебо-контролирани клинични изпитвания с кветиапин, средната промяна и случаите, при които пациентите имат клинично значима стойност на промяна е сходна при кветиапин и плацебо.

¹⁹ Отклонение от > 132 mmol/l до ≤ 132 mmol/l, отчетена поне веднъж.

²⁰ Случаи на суицидни намерения и суицидно поведение са съобщени по време на лечение с кветиапин или веднага след прекратяване на лечението (вижте точки 4.4 и 5.1).

²¹ Вижте точка 5.1.

²² Намаляване на хемоглобина до ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) при мъже и ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) при жени, отчетено поне веднъж, проявено при 11% от пациентите във всички изпитвания, включително и в откритите им продължения. При тези пациенти средното намаляване на хемоглобина, отчетено по всяко време беше 1,50 g/dl.

²³ Тези съобщения често се проявяват на фона на тахикардия, замаяване, ортостатична хипотония и/или подлежащо сърдечно/респираторно заболяване.

²⁴ Базирано на отклонения от нормалната изходна стойност до възможно клинично значима стойност, определена по всяко време след началото във всички изпитвания. Отклоненията на общия T4, свободния T4, общия T3 и свободния T3 се определят като < 0.8 пъти под долната граница на нормата (pmol/l, а отклонението на TSH е > 5 mIU/l, определено по всяко време.

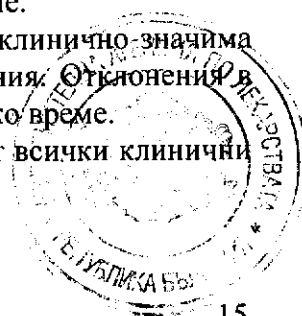
²⁵ Базирано на повишена степен на повръщане при пациенти в старческа възраст (на възраст ≥ 65 години).

²⁶ Базирано на отклонение в броя на неутрофилите от $\geq 1,5 \times 10^9/l$ от изходната стойност до $< 0,5 \times 10^9/l$ определена по всяко време в продължение на лечението и базирано за пациенти с тежка неутропения ($< 0,5 \times 10^9/l$) и инфекция по време на всички клинични проучвания с кветиапин (вижте точка 4.4).

²⁷ Базирано на отклонения от нормалната изходна стойност до възможно клинично значима стойност, определена по всяко време, във всички изпитвания. Отклонения в броя на еозинофилите се определят като $> 1 \times 10^9$ клетки/l, определена по всяко време.

²⁸ Базирано на отклонения от нормалната изходна стойност до възможно клинично значима стойност, определена по всяко време след началото във всички изпитвания. Отклонения в броя на левкоцитите се определят като $< 3 \times 10^9$ клетки/l, определена по всяко време.

²⁹ Базирано на съобщения на нежелани събития за метаболитен синдром от всички клинични



изпитвания с кветиапин.

³⁰При някои пациенти едно влошаване на повече от един до метаболитните фактори за тегло, кръвна захар и липиди беше наблюдавано в клинични изпитвания (вижте точка 4.4).

³¹Вижте точка 4.6.

³²Може да се прояви по време на или в близост до началото на лечението и е свързано с хипотония и/или синкоп. Честотата е основана на съобщенията на нежелано събитие при всички клинични изпитвания с кветиапин.

Случаи на удължаване на QT-интервала, камерна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и torsades de pointes са докладвани при употреба на невролептици и се приема, че са ефекти на целия клас продукти.

Педиатрична популация

Изброените по-горе нежелани лекарствени реакции при възрастни трябва да се очакват при деца и юноши. Представените в резюме по-долу нежелани лекарствени реакции, които се наблюдават с по-висока честота при деца и юноши (на възраст от 10 до 17 години), отколкото при възрастни или нежелани лекарствени реакции, които не са наблюдавани при възрастни.

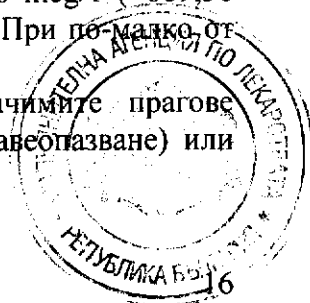
Таблица 2.: Нежелани лекарствени реакции при деца и юноши, свързани с лечение с кветиапин, които се проявяват с по-висока честота или не се проявяват при популацията на възрастните

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е определена както следва: Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), и много редки ($< 1/10\,000$).

Системно-органна класификация	Много чести	Чести
Ендокринни нарушения	Повишаване в стойностите на пролактин ¹	
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишен апетит	
Нарушения на нервната система	Екстрапирамидни симптоми ^{3,4}	Синкоп
Съдови нарушения	Повишаване на кръвното налягане ²	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Ринит
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Раздразнителност ³

¹Стойности на пролактин (пациенти на възраст < 18 години): момчета > 20 mcg/l ($> 869,56$ pmol/l), момичета > 26 mcg/l ($> 1130,428$ pmol/l), отчетени по всяко време. При по-малко от 1% от пациентите е установено повишаване на пролактина > 100 mcg/l.

²Базирано на отклонение до стойности, надвишаващи клинично значимите прагове (адаптирани въз основа на критериите на Националния институт по здравеопазване) или



повишаване с >20 mmHg за систолното или с >10 mmHg за диастолното артериално налягане, отчетено във всеки един момент в две плацебо контролирани изпитвания за лечение на остри състояния (3-6 седмици) при деца и юноши.

³Забележка: честотата е сравнима с наблюдаваната при възрастни, но сравнена с възрастни, при деца и юноши може да бъде свързана с различни клинични последиствия.

⁴Вижте 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 национална система за съобщаване, в Изпълнителната агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Съобщава се за остро предозиране с 13,6 g самостоятелно е кветиапин с фатален изход при клинични проучвания и с по-ниска доза - 6 g от постмаркетингови данни. Въпреки това има също съобщения за предозиране на кветиапин до около 30 g без фатален изход. От постмаркетинговия опит има много редки съобщения за самостоятелно предозиране на кветиапин, които са довели до смърт или кома.

Предозирането може да доведе още до: удължаване на QT-интервала, гърчове, статус епилептикус, рабдомиолиза, респираторна депресия, задържане на урина, обърканост, делириум и/или възбуденост.

Пациенти с предшестващо сърдечно-съдово заболяване са вероятно с повишен риск от ефектите на предозиране (вижте „Сърдечно-съдови“ в точка 4.4).

Като цяло, съобщените признаци и симптоми са тези, в резултат на засилване на познатите фармакологични ефекти на лекарството, т.е. замаяност и седация, тахикардия и хипотензия.

Лечение на предозиране

Няма специфичен антидот на кветиапин. В случаи на тежки признаци трябва да се има предвид възможността за участие на множество лекарства, като се препоръчват интензивни грижи, включващи установяване и поддържане на свободни дихателни пътища на пациента, осигуряване на адекватно подаване на кислород и вентилация и мониториране и поддържане на сърдечно-съдовата система. Тъй като превенцията на абсорбцията при свръхдоза не е проучена, стомашна промивка може да бъде показана при тежко предозиране и ако се приложи в рамките на един час след приемането. Трябва да се обмисли приложението на активен въглен.

В случай на предозиране с кветиапин, рефрактерната хипотензия трябва да се овладява с подходящи мерки, като интравенозни разтвори и/или симпатикомиметици. Приложението на епинефрин и допамин трябва да се избягва, тъй като бета-стимулацията може да задълбочи хипотензията, причинена от индуцираната от кветиапин алфа-блокада.

Трябва да се предприеме внимателно лекарско наблюдение и проследяване до възстановяване на пациента.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакологична група: Антипсихотици; Диазепини, оксазепини и тиазепини.

АТС код: N05A H04

Механизъм на действие

Кветиапин е атипичен антипсихотичен лекарствен продукт. Кветиапин и активният метаболит в плазмата на човек N-дезалкил кветиапин взаимодействат с широк спектър невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и N-дезалкил кветиапин показват висок афинитет към мозъчните серотонинови (5HT₂) рецептори и допаминовите D₁- и D₂-рецептори. Предполага се, че тази комбинация на рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към антипсихотични свойства и ниския екстрапирамиден нежелан ефект (ЕПС) на 5HT₂ рецептори, сравнение с D₂-рецепторите допринася за клиничните антипсихотични ефекти на кветиапин. В допълнение N-дезалкил кветиапин има висок афинитет към норадреналиновия транспортер (NET). Кветиапин и N-дезалкил кветиапин имат също така и висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните алфа₁-рецептори, с по-нисък афинитет са към адренергичните алфа₂ и серотонин 5HT_{1A} рецептори. Кветиапин няма забележим афинитет към холинергичните, мускариновите или бензодиазепиновите рецептори.

Фармакодинамични свойства

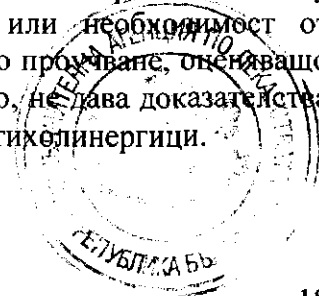
Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност, като условно рефлекторно избягване. Той също така блокира действието на допаминовите агонисти, което има поведенчески или електрофизиологичен израз и повишава концентрациите на метаболитите на доamina, като неврохимичен индекс на блокадата на D₂-допаминовия рецептор.

При предклинични проучвания, предвиждащи ЕПС, кветиапин се различава от стандартните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не причинява свръхчувствителност на D₂ рецептора след хронична употреба. Кветиапин предизвиква само слаба катаlepsия в дози, ефективно блокиращи D₂ рецепторите. Кветиапин демонстрира селективност към лимбичната система, като блокира деполяризацията на мезолимбичните, но не и на нигростриатусните допамин-съдържащи неврони след хронична употреба. Кветиапин показва минимална способност за предизвикване на дистония в сенсibiliзирани с халоперидол или при нетретиран с лекарства маймуни след остро и хронично приложение. Резултатът от тези тестове предполага, че кветиапин трябва да има минимална ЕПС, а като такъв продукт с ниска ЕПС и хипотетично по-ниска способност за предизвикване на тардивна дискинезия (вижте точка 4.8).

Степента, с която N-дезалкил кветиапин допринася за фармакологичната активност на кветиапин при човек не е изяснена.

Клинична ефикасност

Резултатите от три плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с шизофрения, в които дозировката на кветиапин варира, не показват разлика между кветиапин и плацебо по отношение на увеличение на ЕПС или необходимост от придружаващо лечение с антихолинергици. Плацебо-контролираното проучване, оценяващо фиксирани дози на кветиапин в диапазон от 75 mg до 750 mg/дневно, не дава доказателства за увеличение на ЕПС или нуждата от придружаваща употреба на антихолинергици.



В четири плацебо контролирани клинични проучвания, за оценка на дозировка на кветиапин до 800 mg/дневно за лечение на умерени до тежки манийни епизоди, две от които като монотерапия и две като допълнителна терапия към литий или валпроат, няма разлика между кветиапин и плацебо по отношение на случаите на ЕПС или едновременно употреба на антихолинергетици.

Липсата на ЕПС е характерна за атипичните антипсихотици.

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти в старческа възраст със свързана с деменцията психоза, рискът от мозъчно-съдови инциденти на 100 пациенти за година не е по-висок при лекуваните с кветиапин, в сравнение с плацебо.

За разлика от много други антипсихотици, кветиапин не предизвиква продължително покачване на пролактин, което е характерно за атипичните антипсихотици. При мултиплени клинично изследване с фиксирана доза, при пациенти с шизофрения няма разлика в стойностите на пролактин между кветиапин в препоръчаните дозировки и плацебо.

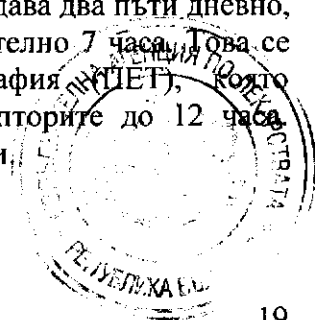
При лечението на умерени до тежки манийни епизоди, монотерапия с кветиапин показва много по-висока ефикасност от плацебо при снижаване на манийните симптоми на 3^{-та} и 12^{-та} седмица при две проучвания. Няма данни при по-продължителни проучвания по отношение на ефективността за предотвратяване на последващи манийни или депресивни епизоди. Данните за кветиапин в комбинация с дивалпроекс или литий при умерени до тежки манийни епизоди на 3^{-та} и 6^{-а} седмици са ограничени, обаче лечението се понася добре. Данните показват адитивен ефект на 3^{-та} седмица. Второто проучване не демонстрира адитивен ефект на 6^{-а} седмица. Няма налични данни за комбинацията след 6^{-а} седмица. Средната доза кветиапин в последната седмица при отговорилите на лечението е приблизително 600 mg и приблизително 85% от отговорилите са в дозовата граница между 400 mg и 800 mg/дневно.

В 4 клинични проучвания с продължителност 8 седмици при пациенти с умерени до тежки депресивни епизоди при биполарно I или II разстройство, кветиапин в дози 300 mg и 600 mg е показал по-висока ефикасност, сравнение с плацебо по отношение на оценяваните резултати: подобрене на средната оценка по скалата на MADRS и най-малко 50% подобрене в общата оценка по скалата на MADRS. Наблюдаван е сходен ефект при пациентите получавали кветиапин в доза 300 mg, в сравнение с тези получавали 600 mg.

В последващата фаза на две от тези клинични проучвания беше установено, че при пациенти, отговорили на кветиапин в дози 300 mg или 600 mg, продължителното лечение с кветиапин е било ефикасно, в сравнение с плацебо по отношение на симптомите на депресия, но не и по отношение на симптомите на мания.

В две проучвания за профилактика на рецидивите, оценяващи кветиапин в комбинация с тимостабилизатори, при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди, комбинацията с кветиапин е превъзхождала монотерапията с тимостабилизатори, по отношение на удължаване на времето до рецидив на което и да е разстройство на настроението (манийно, смесено или депресивно). Кветиапин е прилаган в дневна доза от 400 mg до 800 mg, разделена на два приема, като комбинирана терапия с литий или валпроат.

Клиничните проучвания показаха, че кветиапин е ефективен, когато се дава два пъти дневно, въпреки че кветиапин има фармакокинетичен полуживот от приблизително 7 часа. Това се потвърждава и от данните от позитронно-емисионната томография (PET), която идентифицира, че за кветиапин има окупиране на 5HT₂ и D₁-рецепторите до 12 часа. Безопасността и ефикасността на дози над 800 mg/дневно не са оценявани.



Дългосрочната ефикасност на кветиапин за предотвратяване на рецидиви на шизофрения не е оценявана в слепи клинични проучвания. В открити проучвания при пациенти с шизофрения, кветиапин е ефективен за подържане на клиничното подобрене при продължаване на терапията при пациенти показали първоначален терапевтичен отговор, което предполага известна дългосрочна ефективност.

В плацебо-контролирани клинични проучвания с монотерапия при пациенти с брой на неутрофили, като изходни стойности $\geq 1,5 \times 10^9/l$, честотата на случаите, при които поне веднъж са отчетени стойности $< 1,5 \times 10^9/l$ беше 1,72% при групата пациентите лекувани с кветиапин, сравнение с 0,73% при плацебо групата. При всички клинични проучвания (плацебо-контролирани, открити, активно-контролирани) при пациенти с брой на неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/l$, честотата на случаите, при които поне веднъж са отчетени $< 0,5 \times 10^9/l$ беше 0,21%, при групата пациенти лекувани с кветиапин и 0% при плацебо групата, а честотата на случаите, при които поне веднъж са отчетени стойности между $> 0,5$ и $< 1,0 \times 10^9/l$ беше 0,75%, при групата пациенти лекувани с кветиапин, сравнение с 0,11%, при плацебо групата.

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

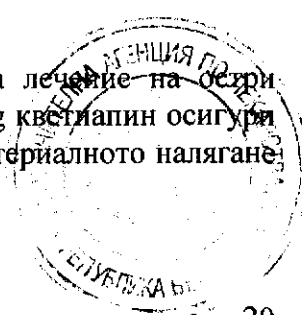
Ефикасността и безопасността на кветиапин е била проучена в плацебо-контролирано клинично проучване при лечение на мания (n=284 пациенти от САЩ на възраст 10-17 г), в продължение на 3 седмици. Около 45% от пациентите са имали допълнителна диагноза ADHD (хиперактивно разстройство с дефицит във вниманието). В допълнение е проведено едно 6 месечно плацебо-контролирано клинично проучване за лечение на шизофрения (n=222 пациенти на възраст 13-17 г.). И при двете проучвания са изключени пациентите с известна липса на отговор на лечение с кветиапин. Лечението с кветиапин е започвано с дневна доза 50 mg, а на втория ден дозата се увеличена до 100 mg дневно, в последствие дозата е била повишена до прицелната доза (за мания 400-600 mg дневно, за шизофрения-400-800 mg дневно), разделена на три отделни дози, при покачване от 100 mg дневно.

В проучването за лечение на мания, разликата в средната промяна, сравнение с изходната стойност на най-малките квадрати (LS) на общия сбор по скалата на Young за оценка на манийни разстройства (YMRS), (активни минус плацебо) беше -5,21 за кветиапин 400 mg дневно и -6,56 за кветиапин 600 mg дневно. Стойностите на отговора (YMRS подобрене $\geq 50\%$) беше 64% за рамото кветиапин 400 mg дневно, 58% за рамото кветиапин 600 mg дневно и 37% за рамото плацебо.

В проучването за лечение на шизофрения, разликата в средната промяна, сравнение с изходната стойност на най-малките квадрати (LS) на общия сбор по скалата за оценка на позитивни и негативни симптоми (PANSS), (активни минус плацебо) беше -8,16 за кветиапин 400 mg дневно и -9,29 за кветиапин 800 mg дневно. Нито ниската доза (400 mg дневно), нито високата доза (600 mg дневно) на кветиапин имаше предимство пред плацебо по отношение на процента пациенти, при които се постига отговор, определен като понижение с $> 30\%$ на общия сбор по PANSS. Както при мания, така и при шизофрения високите дози бяха свързани с многобройни ниски стойности на отговор.

Няма данни за задържане на ефекта и предотвратяване на рецидивите при пациенти от тази възрастова група.

Едно 26 седмично открито удължаване на клиничното проучване за лечение на остри състояния (n=380 пациенти), с променящи се дневни дози от 400-800 mg кветиапин осигури допълнителни данни за безопасност. Съобщенията за повишаване на артериалното налягане



и повишен апетит, екстрапирамидни симптоми и повишаване на пролактина в серума при деца и юноши бяха с по-висока честота, отколкото при възрастни пациенти (вижте точки 4.4 и 4.8).

Екстрапирамидни симптоми

В краткосрочно плацебо-контролирано клинично проучване с монотерапия при юноши (13-17 години) с шизофрения, общата честота на екстрапирамидните симптоми беше 12,9% за кветиапин и 5,3% за плацебо, макар че честотата на отделните нежелани реакции (напр. акатизия, екстрапирамидно нарушение, хипокинезия, неспокойство, психомоторна хиперактивност, мускулна ригидност, дискинезия) не надвишаваше 4,1% при всички групи. В краткосрочно плацебо-контролирано клинично проучване с монотерапия при деца и юноши (10-17 години) с биполарна мания, общата честота на екстрапирамидните симптоми беше 3,6% за кветиапин и 1,1% за плацебо. В дългосрочно отворено клинично проучване при пациенти с шизофрения и биполарна мания, общата честота на възникналите по време на лечението екстрапирамидни симптоми беше 10%.

Увеличаване на тегло

В краткосрочно клинично проучване при педиатрични пациенти (10-17 години) 17% са лекуваните с кветиапин пациенти и 2,5% от групата с плацебо увеличиха теглото си.

Цел корекция по отношение на нормалното наддаване на тегло за продължителен период от време, като показател за клинично значима промяна, беше използвано повишение с поне 0,5 стандартното отклонение от нормалните стойности в индекса на телесната маса (ИТМ); 18,3% от пациентите, които бяха лекувани с кветиапин в продължение на 26 седмици покриха този показател.

Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

В краткосрочни плацебо-контролирани клинични проучвания при педиатрични пациенти под 18 години с шизофрения, честотата на суицидно свързаните събития е била 1,4% (2/147) за групата с кветиапин и 1,3% (1/75) за плацебо групата. В краткосрочни плацебо-контролирани клинични проучвания при педиатрични пациенти под 18 години с биполарна мания, честотата на суицидно свързаните събития е била 1,0% (2/193) за групата с кветиапин и 0% (0/90) за плацебо групата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кветиапин се резорбира добре и се метаболизира в голяма степен след перорално приложение.

Бионаличността на кветиапин се повлиява незначително от приема на храна.

Разпределение

Кветиапин се свързва с плазмените протеини около 83%.

Биотрансформация

Максималната равновесна моларна концентрация на активния метаболит N-дезалкил кветиапин е 35% от тази на кветиапин.

Кветиапин се метаболизира в значителна степен в черния дроб, като на изходното съединение се падат под 5% от непромененото лекарство в урината или фекалиите, установено след въвеждане на белязан кветиапин. *In vitro* (проучванията са установили, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P-450 медирания метаболизъм на

кветиапин. N-дезалкил кветиапин се образува и елиминира предимно чрез CYP3A4. *In vitro* приблизително 73% от радиоактивността се отделя с урината и 21% с фекалиите.

Доказано е *in vitro*, че кветиапин и няколко негови метаболити (включително N-дезалкил кветиапин) са слаби инхибитори на активността на човешкия цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, но само при концентрации приблизително 5 до 50 пъти по-високи от ефективната доза за човек от 300 до 800 mg/дневно. 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 цитохром P450 метаболитизъм на другото лекарство. От проучвания при животни се установява, че кветиапин може да индуцира цитохром P450 ензимите. Въпреки това, в проучване за специфични лекарствени взаимодействия при психотични пациенти, не беше установено повишаване на активността на цитохром P450 след прием на кветиапин.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на кветиапин и N-дезалкил кветиапин е приблизително 7 и 12 часа съответно.

Средната моларна дозова концентрация на свободния кветиапин и на активния човешки плазмен метаболит и N-дезалкил кветиапин е <5%, екскретирани в урината.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на кветиапин и N-дезалкил кветиапин е линейна при всички терапевтични дози.

Специални популации

Пол

Фармакокинетиката на кветиапин не се различава при мъже и жени.

Пациенти в старческа възраст

Средният клирънс на кветиапин при лица в старческа възраст е приблизително с 30% до 50% по-нисък от този при възрастните между 18 до 65 години.

Увреждане на бъбреците

Средният плазмен клирънс на кветиапин бе намален приблизително с 25% при лица с увреждане на бъбреците в тежка степен (креатининов клирънс под 30 ml/min/1,73 m²), но индивидуалните стойности на клирънса са в граници за нормални лица.

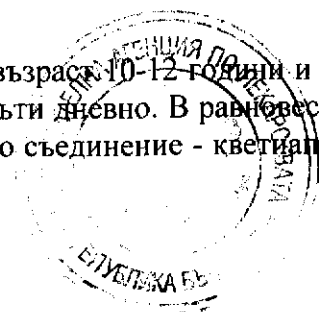
Увреждане на черния дроб

Средният плазмен клирънс на кветиапин намалява с приблизително 25% при лица с установено увреждане на черния дроб (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин се метаболизира главно в черния дроб, очакват се увеличени концентрации в плазмата при пациенти с увреден черен дроб. При тези пациенти може да се наложи коригиране на дозата (вижте точка 4.2).

Педиатрична популация

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

Проби за фармакокинетични изследвания бяха взети от 9 деца на възраст 10-12 години и 12 юноши, които бяха на стабилно лечение с кветиапин 400 mg два пъти дневно. В равновесно състояние, коригираните спрямо дозата концентрации на основното съединение - кветиапин



в плазмата, при деца и юноши (10-17 години) беше подобна на тази при възрастни, макар че C_{max} при деца беше в горната граница на наблюдавания при възрастни обхват. Площта под кривата (AUC) и C_{max} на активния метаболит норкветиапин е била по-висока, отколкото при възрастни-приблизително 62% и 49% съответно при деца (10-12 години) и приблизително 28% и 14% съответно при юноши (13-17 години).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за генотоксичност в серии от *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност.

При лабораторни животни, изложени на клинично значими дози, бяха наблюдавани следните промени, които все още не са потвърдени в дългосрочно клинично проучване: При плъхове - депозиция на пигмент в щитовидната жлеза, при маймуни *sympotolus* - хипертрофия на фоликуларните клетки в щитовидната жлеза, понижаване на стойностите на T_3 в плазмата, понижаване на стойностите на хемоглобина и броя на еритроцитите и левкоцитит, при кучета - помътняване на лещата и катаракта.

Въз основа на тези находки, ползата от лечението с кветиапин трябва да бъде балансирана спрямо рисковете за безопасност на пациента.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Повидон

Магнезиев стеарат

Натриев нишестен гликолат (Тип А)

Калциев хидроген фосфат

Колоиден силициев диоксид

Обвивка за 25 mg

Хипромелоза

Титанов диоксид (Е 171)

Макрогол 400

Жълт железен оксид (Е 172)

Червен железен оксид (Е 172)

Обвивка за 100 mg

Хипромелоза

Титанов диоксид (Е 171)

Макрогол 400

Жълт железен оксид (Е 172)

Обвивка за 200 mg

Хипромелоза

Титанов диоксид (Е 171)

Макрогол 400



6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PVdC/алуминий с по 10 таблетки в блистер. 6 броя блистери са поставени в картонена кутия с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ФАРМАКОНС АД
бул. „Пейо К. Яворов“ № 44 ет.1
София 1164
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Кветикон 25 mg филмирани таблетки:
20190160

Кветикон 100 mg филмирани таблетки:
20190161

Кветикон 200 mg филмирани таблетки:
20190162

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

24/06/2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2019

