

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОДОБРЕНО!  
ДАТА М. М. 2008

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TEVAQUEL 25, 100, 200, 300 mg film-coated tablets

ТЕВАКВЕЛ 25, 100, 200 и 300 mg филмирани таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества:

25 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 14 mg лактоза и 0,031 mg сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110).

100 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 57 mg лактоза и 0,124 mg сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110).

200 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 108 mg лактоза.

300 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 170 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

25 mg: Светло оранжева, кръгла, биконвексна филмирана таблетка, с гравирани надпис "25" от едната страна и гладка от другата.

100 mg: Светло оранжева, кръгла, биконвексна филмирана таблетка, с гравирани надпис "100" от едната страна и гладка от другата.

200 mg: Бяла до почти бяла, кръгла, биконвексна филмирана таблетка, с гравирани надпис "200" от едната страна и гладка от другата.

300 mg: Бледо жълта, капсулоподобна биконвексна филмирана таблетка, с гравирани надпис "300" от едната страна и гладка от другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на шизофрения.

Лечение на умерено тежък до тежък маниен епизод. Не е доказано, че кветиапин предотвратява рецидив на манични или депресивни епизоди (вж. точка 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

ТЕВАКВЕЛ трябва да се прилага два пъти дневно, с или без храна.



### Възрастни:

#### За лечение на шизофрения:

Общата дневна доза за първите 4 дни от терапията е 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4).

От Ден 4 дозата трябва да бъде титрирана до обичайната ефективна доза от 300 до 450 mg дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на всеки пациент, дозата може да бъде адаптирана в границите от 150 до 750 mg дневно.

#### За лечение на манийни епизоди, асоциирани с биполарно разстройство

Общата дневна доза за първите 4 дни от терапията е 100 mg (Ден 1), 200 mg (Ден 2), 300 mg (Ден 3) и 400 mg (Ден 4). Последващото адаптиране на дозата до 800 mg дневно до Ден 6 трябва да бъде направено с нарастване от не повече от 200 mg дневно.

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

#### Пациенти в старческа възраст

ТЕВАКВЕЛ трябва да се използва внимателно при пациенти в старческа възраст, особено в периода на първоначално определяне на дозата. Може да се наложи скоростта, с която се повишава дозата да е по-бавна, а дневната терапевтична доза да е по-ниска от обичайната за по-млади пациенти, в зависимост от клиничния отговор и индивидуалната поносимост на пациента. Средният плазмен клирънс на кветиапин е бил редуциран с 30-50% при пациенти в старческа възраст, в сравнение с по-млади пациенти.

#### Деца и юноши

Безопасността и ефикасността на кветиапин при деца и юноши не е оценена.

#### Бъбречно увреждане

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

#### Чернодробно увреждане

ТЕВАКВЕЛ се метаболизира в голяма степен от черния дроб и затова трябва да се използва предпазливо при пациенти с известно чернодробно увреждане, особено по време на периода на първоначално определяне на дозата.

Пациенти с известно чернодробно увреждане трябва да започнат лечението с дневна доза 25 mg. Дозата трябва да се повишава дневно с нарастване от 25 до 50 mg до постигане на ефективна доза, в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на всеки пациент.

## **4.3 Противопоказания**

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

Едновременното приложение на инхибитори на цитохром P450 3A4, като HIV-протеазни инхибитори, азолови антифунгални продукти, еритромицин, кларитромицин и нефазодон е противопоказано. Виж също точка 4.5.

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

#### Сърдечносъдови заболявания

ТЕВАКВЕЛ трябва да се прилага предпазливо при пациенти с анамнеза за сърдечносъдово заболяване, цереброваскуларно заболяване или състояние, предразполагащи към хипертония.



ТЕВАКВЕЛ може да индуцира появата на ортостатична хипотония, особено по време на периода на първоначално титриране на дозата и затова, ако това се случи, трябва да се има предвид редукция на дозата или по-постепенното ѝ повишаване.

### Припадъци

При контролирани клинични изпитвания не е имало разлика в честотата на припадъците при пациенти, лекувани с кветиапин или плацебо. Както и при другите антипсихотици, по време на лечение на пациенти с анамнеза за припадъци е необходимо внимание (вж. точка 4.8).

### Екстрапирамидни симптоми

При контролирани клинични изпитвания, честотата на екстрапирамидните симптоми в препоръчителния дозов интервал не се е различавала от тази при плацебо.

### Тардивна дискинезия

Ако се появят признаци и симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на лечението (вж. точка 4.8).

### Невролептичен малигнен синдром

Невролептичният малигнен синдром се асоциира с антипсихотична терапия, включително кветиапин (вж. точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, нарушен психичен статус, мускулна ригидност, автономна нестабилност и повишена креатин фосфокиназа. При такова събитие, кветиапинът трябва да бъде спрял и да се приложи подходящо лечение.

### Тежка неутропения

При клинични изпитвания с кветиапин не често е съобщавано за тежка неутропения (неутрофилен брой  $< 0,5 \times 10^9/L$ ). Повечето случаи на неутропения се появяват в рамките на няколко месеца от началото на терапията с кветиапин. Не е установена връзка с прилаганата доза. По време на пост-маркетинговия опит левкопенията и/или неутропенията са били преодоляни след прекратяване на терапията с кветиапин. Възможните рискови фактори за неутропения включват предшестващ нисък брой на левкоцитите (WBC) и анамнеза за неутропения, индуцирана от някои вещества. 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 надхвърли  $1,5 \times 10^9/L$ ). (вж. точка 5.1).

### Взаимодействия

Виж също точка 4.5.

Едновременната употреба на кветиапин с мощни индуктори на чернодробните ензими, като карбамазепин или фенитоин съществено понижава плазмените концентрации на кветиапин, което би променило ефикасността на терапията с кветиапин. При пациенти, получаващи индуктори на чернодробните ензими, започването на лечение с кветиапин трябва да става, само ако лекуващият лекар счита, че ползите от кветиапин надвишават рисковете от отстраняване на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в индуктора да става постепенно и, ако е необходимо да бъде заменен от не-индуктор (напр. натриев валпроат).

### Хипергликемия

По време на терапия с кветиапин е докладвано за хипергликемия или изостряне на съществуващ захарен диабет. При пациенти диабетици и пациенти с рискови фактори за развитие на захарен диабет се препоръчва подходящо клинично мониториране (вж. също точка 4.8).

### Удължаване на QT-интервала

При клинични изпитвания и употреба в съответствие с КХП, кветиапин не е бил асоцииран с персистиращо удължаване на абсолютните QT-интервали. Все пак при предозиране (вж. точка 4.9) е било наблюдавано удължаване на QT-интервала. Както и при други антипсихотици, и кветиапин трябва да се предписва предпазливо на пациенти със сърдечно-съдово заболяване или фамилен анамнеза за удължаване на QT-интервала. Внимание е необходимо и когато кветиапин се изписва едновременно с лекарства, за които се знае, че удължават QT-интервала или невролептици, особено при пациенти в старческа възраст, пациенти с вродено QT-синдром, конгестивна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

### Прекратяване

След внезапно спиране на антипсихотични лекарства, включително кветиапин са съобщени остри симптоми на отнемане, като гадене, повръщане и безсъние. Препоръчва се постепенно спиране на лечението.

### Пациенти в старческа възраст с психоза, асоциирана с деменция

ТЕВАКВЕЛ не е одобрен за лечение на психоза, асоциирана с деменция.

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

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

### Допълнителна информация

Данните за комбинацията на кветиапин с валпроева киселина или литий в умерено тежки до тежки манийни епизоди са ограничени; все пак комбинираната терапия е била понасяна добре (вж. точки 4.8 и 5.1). Данните са показали адитивен ефект в третата седмица. Второ проучване не е показало адитивен ефект в шеста седмица от лечението. Няма данни за комбинацията след шестата седмица.

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

25, 100 mg: Този лекарствен продукт съдържа сънсет жълто S (E110) и може да предизвика алергични реакции.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

Цитохром P450 (CYP) 3A4 е ензим, който е отговорен преди всичко за цитохром P450-медириания метаболизъм на кветиапин. При едно проучване за взаимодействията при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (в доза 25 mg) с кетоназол, известен инхибитор на CYP3A4, предизвиква 5- до 8-кратно повишаване на AUC на кветиапин. Въз основа на това, едновременната употреба на кветиапин с инхибитори на CYP3A4 е противопоказана. Освен това не се препоръчва кветиапин да се взема заедно със сок от грейпфрут.

При клинично изпитване с многократно прилагане на пациенти за оценка на фармакокинетиката на кветиапин, даван преди или по време на терапия с карбамазепин (известен индуктор на чернодробен ензим) едновременното приложение на карбамазепин значително повишава клирънса на кветиапин. Това повишаване на клирънса редуцира системната експозиция на кветиапин (измерена посредством AUC) до средно 13% от експозицията по време на самостоятелно приложение на кветиапин; все пак при някои пациенти е бил наблюдаван по-силен ефект. Като следствие от това взаимодействие, са наблюдавани по-ниски плазмени концентрации, което би могло да промени ефикасността на терапията с кветиапин.

Едновременното приложение на кветиапин и фенитоин (друг индуктор на микросомалните ензими) предизвикало изразено повишаване на клирънса на кветиапин с приблизително 450%. При пациенти, получаващи индуктор на чернодробните ензими, започването на терапия с кветиапин трябва да става

само ако лекуващият лекар прецени, че ползите от кветиапин надвишават риска от прекратяване на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора да става постепенно и ако е необходимо да бъде заменен от не-индуктор (напр. натриев валпроат) (вж. също точка 4.4).

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

Фармакокинетиката на кветиапин не е променена значително при едновременното приложение на антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Успоредната употреба на кветиапин и тиоридазин предизвикала повишаване на клирънса на кветиапин с приблизително 70%.

Фармакокинетиката на кветиапин не се е променила след едновременното приложение със циметидин.

Фармакокинетиката на литий не се е променила, когато е прилаган едновременно с кветиапин.

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

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействията при едновременно приложение на сърдечносъдови лекарства.

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

#### 4.6 Бременност и кърмене

Безопасността и ефикасността на ТЕВАКВЕЛ по време на бременност при хора не е установена. До настоящия момент няма данни за увреждания при проучвания при животни, възможните ефекти върху очите на плода обаче не са изследвани. Затова, кветиапин трябва да се използва по време на бременност само ако ползите оправдават потенциалния риск. След бременности, при които е прилаган кветиапин, при плода са наблюдавани симптоми на отнемане.

Степента, в която кветиапин се екскретира в кърмата е неизвестна. Затова, жени, които кърмят трябва да се съветват да прекратят кърменето докато приемат кветиапин.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Предвид главно ефектите му върху централната нервна система, ТЕВАКВЕЛ може да окаже влияние на дейности изискващи бодрост на ума. Затова пациентите трябва да се съветват да не шофират или да не работят с машини, докато се изясни индивидуалната чувствителност към това.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

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

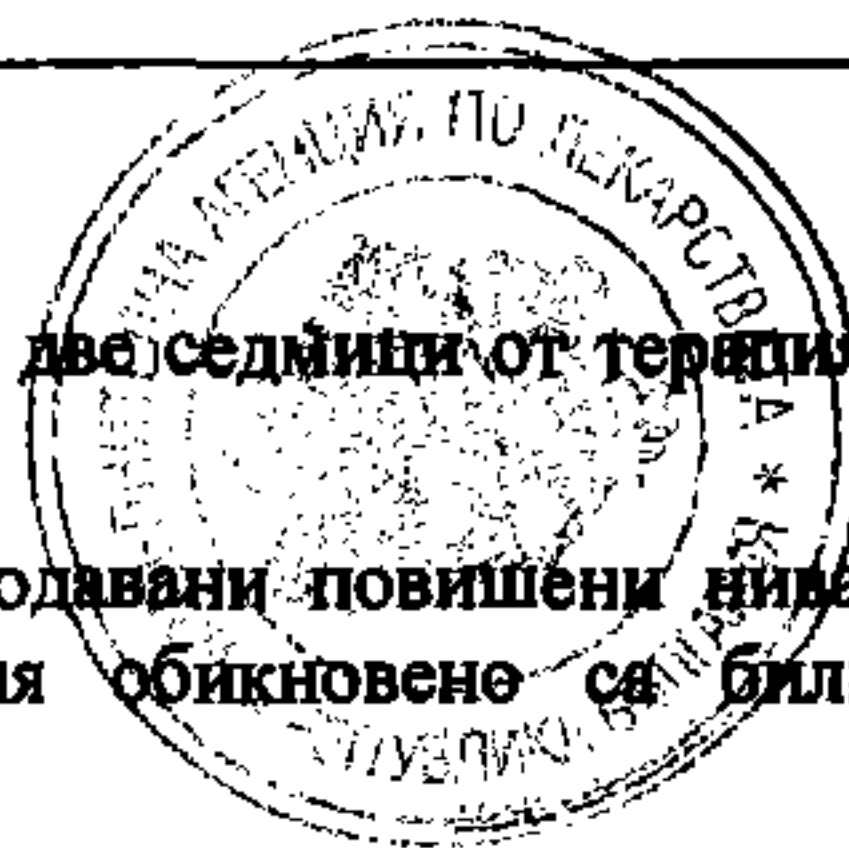
Нежеланите реакции са групирани според честотата както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни).

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Чести	Левкопения <sup>1</sup>
Нечести	Еозинофилия
С неизвестна честота	Неутропения <sup>1</sup>
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Нечести	Свръхчувствителност
Много редки	Анафилактична реакция <sup>6</sup>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Много редки	Захарен диабет <sup>1,3,6</sup>
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Много чести	Замайване <sup>4</sup> , сомнолентност <sup>2</sup> , главоболие
Чести	Синкоп <sup>4</sup>
Нечести	Припадъци <sup>1</sup> , синдром на неспокойните крака
Много редки	Тардивна дискинезия <sup>6</sup>
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Чести	Тахикардия
<b>Съдови нарушения</b>	
Чести	Ортостатична хипотония <sup>4</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Чести	Ринит
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести	Сухота в устата, констипация, диспепсия
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	
Редки	жълтеница <sup>6</sup>
Много редки	хепатит <sup>6</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</b>	
Много редки	Ангиедем <sup>6</sup> , синдром на Stevens-Johnson <sup>6</sup>
<b>Психични нарушения</b>	
По време на лечението с ТЕВАКЕЛ или скоро след спирането му са били съобщени случаи на суицидни идеи и суицидно поведение (вж. точка 4.4).	
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Редки	Приапизъм
<b>Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение</b>	
Чести	Лека астения, периферен оток
Редки	Невролептичен малигнен синдром <sup>1</sup>
<b>Изследвания</b>	
Чести	Покачване на телло, повишаване на серумните трансаминази (ALT, AST) <sup>3</sup> , намален брой неутрофили, повишена кръвна захар до хипергликемични нива <sup>7</sup>
Нечести	Повишаване на нивата на гама-GT <sup>3</sup> , повишаване нивото на серумните триглицериди след хранене, повишаване на общия холестерол (предимно LDL холестерола)

<sup>1</sup> Виж точка 4.4

<sup>2</sup> Сомнолентност може да се появи обикновено през първите две седмици от терапията и като цяло отзвучава с продължаване приложението на кветиапин.

<sup>3</sup> При някои пациенти, прилагали кветиапин са били наблюдавани повишени нива на серумните трансаминази (ALT, AST) или гама-GT. Тези повишения обикновено са били обратими с продължаване на лечението.



<sup>4</sup> Както и останалите антипсихотици с  $\alpha_1$  адреноблокираща активност, кветиапин може често да индуцира ортостатична хипотония, асоциирана със замайване, тахикардия, а при някои пациенти синкоп, особено в периода на първоначално титриране на дозата (вж. точка 4.4).

<sup>5</sup> В много случаи се съобщава за изостряне на предшестващ захарен диабет.

<sup>6</sup> Изчисляването на честотата на тези нежелани реакции е направено само въз основа на данните от пост-маркетинговия опит.

<sup>7</sup> Кръвна захар на гладно  $> 126 \text{ mg/dL}$  или след храна  $> 200 \text{ mg/dL}$  в поне един случай.

По време на употребата на невролептици са били съобщавани случаи на удължаване на QT-интервала, камерна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и *torsades de pointes* и се считат за характерни за класа ефекти.

Терапията с кветиапин е била асоциирана със слабо дозо-зависимо понижаване на нивата на тироидните хормони, главно на общия и свободния T4. понижаването на общия и свободен T4 е било максимум в рамките на първите две до четири седмици от началото на терапията с кветиапин, без последващо понижаване при дългосрочно лечение. В почти всички случаи, спирането на терапията с кветиапин е било свързано с възстановяване на ефектите на общия и свободен T4, без значение от продължителността на лечението. При високи дози е наблюдавано по-незначително и обратимо понижаване на общия T3. Нивата на тироид-свързващия глобулин (TBG) са били непроменени и като цяло, не е било наблюдавано реципрочно повишаване на тиреостимулиращия хормон (TSH), не е имало индикации, че кветиапин причинява клинично значим хипотиреоидизъм.

## 4.9 Предозиране

### Симптоми

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

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

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

Няма специфичен антидот за кветиапин. В случаи на тежки прояви, трябва да се има предвид възможността за участие на няколко вещества, препоръчва се интензивни грижи, включително осигуряване и подържане на проходимост на дихателните пътища, адекватна оксигенация и вентилация, и мониториране и подържане на сърдечно-съдовата система. Тъй като предотвратяването на абсорбцията в случаи на предозиране не е проучена, трябва да се обмисли извършването на стомашна промивка (след интубация, ако пациентът е в безсъзнание) и прилагане на активен въглен заедно с лаксатив.

Непосредствено лекарско наблюдение и мониториране на пациента трябва да продължи до възстановяването му.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици; диазепини, оксазепини и тиазепини.

АТС код: N05A H04

### Механизъм на действие

Кветиапин е атипичен антипсихотичен агент.



Кветиапин и неговия активен метаболит в човешката плазма N-дезалкил кветиапин взаимодействат с широк набор невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и N-дезалкил кветиапин показват афинитет към мозъчните серотонинови 5-HT<sub>2</sub> и допаминови D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> рецептори. Това е тази комбинация на рецепторен антагонизъм с висока селективност за серотонинови 5-HT<sub>2</sub> рецептори свързани с D<sub>2</sub> рецептори, за която се вярва, че допринася за клиничните антипсихотични свойства и проявите на долен екстрапирамиден симптом (ЕПС) на кветиапин. Допълнително N-дезалкил кветиапин има висок афинитет към норепинефринов преносител (NET). Кветиапин и N-дезалкил кветиапин имат и висок афинитет към хистаминергични и адренергични  $\alpha$ <sub>1</sub> рецептори, нисък афинитет към  $\alpha$ <sub>2</sub> и серотонинови 5-HT<sub>1A</sub> рецептори. Кветиапин няма подаващ се на оценяване афинитет към холинергичните мускаринови или бензодиазепинови рецептори.

#### Фармакодинамични ефекти

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност, такива като условно въздържание. Той блокира активността на допаминовите агонисти, определена поведенчески или електрофизиологично и повишава концентрациите на допаминовите метаболити, неврохимичен индекс за D<sub>2</sub> рецепторна блокада.

В предклинични тестове за предсказване на ЕПС, кветиапин е различен от стандартните антипсихотици и има атипичен профил. След хронично приложение кветиапин не води до свръхчувствителност на допаминовите D<sub>2</sub> рецептори. Той предизвиква само слабо изразена каталепсия в дози, ефективни да блокиране на допаминови D<sub>2</sub> рецептори. Кветиапин демонстрира избирателност по отношение на лимбичната система, като след хронично приложение води до деполаризационна блокада на мезолимбичните, но не и на нигростриалните допамин-съдържащи неврони. Кветиапин доказва минимална дистонична ангажираност в халоперидол-сенситизирани или нетретирани маймуни от вида *Sebus* след остро или хронично приложение. Резултатите от тези тестове подсказват, че кветиапин вероятно има минимална склонност към ЕПС и беше предположено че агенти с по-ниска ЕПС склонност може да са и с по-малка активност по отношение предизвикването на тардивна дискинезия (вж. точка 4.8).

Степента, в която N-дезалкил кветиапин допринася за фармакологичната активност на кветиапин при хора е неизвестна.

#### Клинична ефикасност

В три плацебо-контролирани клинични изпитвания при пациенти със шизофрения, при използване на различни дози кветиапин не са били установени различия между двете групи по отношение честотата на ЕПС или успоредната употреба на антихолинергици. Едно плацебо-контролирано клинично изпитване с фиксирани дози кветиапин в дозовия интервал от 75 до 750 mg дневно не е дало доказателства за повишаване честотата на ЕПС или употребата на антихолинергици.

В четири плацебо-контролирани клинични изпитвания, оценяващи дози на кветиапин до 800 mg дневно за лечение на умерени до тежки манийни епизоди, две от които като монотерапия и две – в комбинация с литий или валпроева киселина не са били установени разлики между групите на лечение с кветиапин и плацебо по отношение на честотата на ЕПС или едновременната употреба на антихолинергици.

Отсъствието на индукция на ЕПС се счита като характеристика на атипичните антипсихотици.

В едно плацебо-контролирано клинично изпитване при пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, честотата на мозъчно-съдовите нежелани реакции на 100 пациенти за година не е била по-висока в групата пациенти, лекувани с кветиапин в сравнение с тези, с плацебо.

За разлика от много други антипсихотици, кветиапин не води до съществено повишаване на пролактина, което се счита че е характерно за атипичните антипсихотици. В клинично изпитване с многократно приложение на фиксирани дози, при пациенти със шизофрения, в края на изпитването не са били установени разлики в нивата на пролактин за кветиапин в препоръчания дозов интервал и плацебо.

В лечението на умерени до тежки манийни епизоди в две изпитвания, кветиапин като монотерапия е доказал по-добра ефикасност спрямо плацебо по отношение намаляването на манийните симптоми на 3-та и 12-та седмица. Няма налични данни от дългосрочни изпитвания, които да показват ефикасността на кветиапин в предотвратяването на следващи манийни или депресивни епизоди.



Данните за кветиапин в комбинация с валпроева киселина или литий за лечение на умерени или тежки манийни епизоди на 3-та и 6-седмица са ограничени; като цяло комбинираната терапия се понася добре. Данните са показали адитивен ефект на 3-та седмица. Второ проучване не е показало адитивен ефект на 6-та седмица. Данни за комбинацията след 6 седмици не са налични.

Средната медианна доза на кветиапин през последната седмица в групата на отговорилите на лечението е била приблизително 600 mg дневно, а приблизително 85% от пациентите, отговорили на лечението са били в дозовия интервал от 400 до 800 mg дневно.

Клиничните изпитвания са показали, че кветиапин е ефективен когато се дава два пъти дневно, макар че кветиапин има фармакокинетичен полу-живот от приблизително 7 часа. Това се подкрепя и от данните от проучване с позитрон-емисионна томография, която удостоверява, че за кветиапин, 5HT<sub>2</sub> и D<sub>2</sub> рецепторно блокиране се поддържа в продължение на 12 часа. Безопасността и ефикасността на дози, по-високи от 800 mg дневно не са оценени.

Дългосрочната ефикасност на кветиапин в профилактиката на рецидиви не е потвърдена в заслепени клинични изпитвания. В отворени изпитвания при пациенти със шизофрения, кветиапин е бил ефикасен в поддържане на клиничното подобрене по време на комбинирана терапия на пациенти, показали отговор на началното лечение, подсказвайки известна дългосрочна ефикасност.

В плацебо-контролирани изпитвания с монотерапия при пациенти с изходен неутрофилен брой  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  честотата на най-малко веднъж установен неутрофилен брой под  $1,5 \times 10^9/L$  е била 1,72% при пациенти, лекувани с кветиапин сравнено с 0,73% при пациентите с плацебо. Във всички клинични изпитвания (плацебо-контролирани, отворени, с активен компаратор, пациенти с изходен брой на неутрофилите  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ) честотата на най-малко веднъж установен брой на неутрофилите под  $0,5 \times 10^9/L$  е била 0,21% при пациентите, лекувани с кветиапин и 0% при пациентите с плацебо, а честота  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$  е била 0,75% при пациентите с кветиапин и 0,11% при пациентите с плацебо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Кветиапин се абсорбира добре и се метаболизира в голяма степен след перорално приложение. Бионаличността на кветиапин не се променя значително от приложението с храна. Кветиапин се свързва с плазмените протеини в приблизително 83%. Пиковите моларни концентрации на активния метаболит N-дезалкил кветиапин в стационарно състояние са 35% от установените за кветиапин. Елиминационният полу-живот на кветиапин и N-дезалкил кветиапин са приблизително 7 и 12 часа съответно.

Фармакокинетиките на кветиапин и N-дезалкил кветиапин са линейни в одобрения дозов интервал. Кинетиките на кветиапин не се различават при мъже и жени.

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

Средният плазмен клирънс на кветиапин е бил редуциран с приблизително 25% при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-нисък от  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ), но индивидуалните стойности на клирънса са в границите за здравите хора. Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активния плазмен метаболит N-дезалкил кветиапин се екскретира  $<5\%$  в урината.

Кветиапин се метаболизира в голяма степен в черния дроб, като изходното съединение се намира непроменено в урината и фецеса в по-малко от 5% от приложения радиоактивно маркиран кветиапин. Приблизително 73% от радиоактивността се екскретира с урината, а 21% с фецеса. Средният плазмен клирънс на кветиапин намалява с приблизително 25% при пациенти с известно чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин се метаболизира почти изцяло в черния дроб, в популацията с чернодробно увреждане се очакват повишени плазмени нива. При тази пациенти може да се наложи адаптиране на дозата (вж. точка 4.2).

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

За кветиапин и няколко от неговите метаболити (включително N-дезалкил кветиапин) е било установено, че са слаби инхибитори *in vitro* на активността на човешките цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Инхибирането на CYP *in vitro* е наблюдавана само в концентрации приблизително 5 до 50 пъти по-високи от тези, наблюдавани в дозовия интервал от 300 до 800 mg дневно при хора. Въз основа на тези *in vitro* резултати не е вероятно комбинираното приложение на кветиапин с други лекарствени продукти да доведе до клинично значимо инхибиране на цитохром P450 медирания метаболизъм на други вещества. От проучвания със животни е видно, че кветиапин може да индуцира цитохром P450 ензимите. В специфично проучване за взаимодействията при пациенти с психози обаче, след прилагане на кветиапин не е било установено повишаване на активността на цитохром P450.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

При плъхове е било наблюдавано отлагане на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни от вида *Suipomolgus* са били наблюдавани фоликуларно клетъчна хипертрофия на щитовидната жлеза, понижаване на плазмените нива на T3, намаляване на концентрацията на хемоглобина и намаляване броя на червените и белите кръвни клетки; при кучета е било наблюдавано помътняване на лещата и катаракта.

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Сърцевина:

Калциев хидроген фосфат, дихидрат

Лактоза монохидрат

Повидон К-25

Микрокристална целулоза

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

Всички количества на активното вещество:

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Триацетин

25, 100 mg:

Лактоза монохидрат

Железен оксид, жълт (E172)

Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110)



300 mg:

Лактоза монохидрат

Железен оксид, жълт (E172)

200 mg:

Полидекстроза

Макрогол 8000

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

## 6.3 Срок на годност

3 години.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## 6.5 Данни за опаковката

Бели непрозрачни PVC/PE/Alclag-Алуминиеви или бели непрозрачни PVC/PVdC-алуминий блистерни опаковки.

25 mg: Опаковки от 1, 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90 и 100 (5 x 20) филмирани таблетки. Болнична опаковка: 50 филмирани таблетки.

100 mg: Опаковки от 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 и 100 (5 x 20) филмирани таблетки. Болнична опаковка: 50 филмирани таблетки.

200 mg: Опаковки от 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 и 100 (5 x 20) филмирани таблетки. Болнична опаковка: 50 филмирани таблетки.

300 mg: Опаковки от 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 и 100 (5 x 20) филмирани таблетки. Болнична опаковка: 50, 120, 180 и 240 филмирани таблетки.

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с бели, защитени от деца, полипропиленови запушалки, с топлинно запечатана гилза:

За всички количества на активното вещество опаковки от 100 и 250 филмирани таблетки.

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

Тева Фармасютикалс България ЕООД

ул. "Н.В. Гогол" № 15, ет. 1

София 1124

България



**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Ноември 2008

