

ТА... 04.03.09

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### SETININ СЕТИНИН

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сетинин 25 mg филмирани таблетки/Setinin 25 mg film-coated tablets  
Сетинин 100 mg филмирани таблетки/ Setinin 100 mg film-coated tablets  
Сетинин 150 mg филмирани таблетки/ Setinin 150 mg film-coated tablets  
Сетинин 200 mg филмирани таблетки/ Setinin 200 mg film-coated tablets  
Сетинин 300 mg филмирани таблетки/ Setinin 300 mg film-coated tablets

#### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

##### Сетинин 25 mg филмирани таблетки

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

Помощно вещество: лактоза монохидрат съответстваща на 4.9 mg лактоза, безводна.

##### Сетинин 100 mg филмирани таблетки

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

Помощно вещество: лактоза монохидрат съответстваща на 20 mg лактоза, безводна.

##### Сетинин 150 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 150 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапин фумарат).

Помощно вещество: лактоза монохидрат съответстваща на 29.5 mg лактоза, безводна.

##### Сетинин 200 mg филмирани таблетки

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

Помощно вещество: лактоза монохидрат съответстваща на 39.3 mg лактоза, безводна.

##### Сетинин 300 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 300 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапин фумарат).

Помощно вещество: лактоза монохидрат съответстваща на 59 mg лактоза, безводна.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т 6.1

#### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Сетинин 25 mg филмирани таблетки представляват кръгли, двойно изпъкнали, светло оранжеви таблетки с гравирани надпис "Q" от едната страна.



Сетинин 100 mg филмирани таблетки представляват кръгли, двойно изпъкнали, жълти таблетки с гравирен надпис "Q" от едната страна.

Сетинин 150 mg филмирани таблетки представляват овални, двойно изпъкнали, бледо жълти таблетки с гравирен надпис "Q" от едната страна.

Сетинин 200 mg филмирани таблетки представляват кръгли, двойно изпъкнали, бели таблетки с гравирен надпис "Q" от едната страна.

Сетинин 300 mg филмирани таблетки представляват кръгли, двойно изпъкнали, бели таблетки с гравирен надпис "Q" от едната страна и „300" от другата.

#### **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

##### **4.1. Терапевтични показания**

Лечение на шизофрения.

Лечение на умерено тежки до тежки манийни епизоди. Кветиапин не е показал способност да предотвратява рецидиви на манийни или депресивни епизоди (вж. точка 5.1).

##### **4.2. Дозировка и начин на приложение**

Сетинин трябва да бъде прилаган двукратно дневно с или без храна.

###### *Възрастни*

За лечение на шизофрения общата дневна доза за първите 4 дни на лечението е 50 mg (1-ви ден), 100 mg (2-ри ден), 200 mg (3-ти ден) и 300 mg (4-ти ден).

След 4-ти ден нататък дозата трябва да бъде титрирана до достигане на общоприетата ефективна доза от порядъка на 300 - 450 mg/дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта при отделния пациент, дозата може да бъде индивидуализирана в границите на 150 до 750 mg/дневно.

За лечение на манийни епизоди, свързани с биполарни разстройства, общата дневна доза за първите четири дни от лечението е 100 mg (1-ви ден), 200 mg (2-ри ден), 300 mg (3-ти ден) и 400 mg (4-ти ден). По-нататъшното коригиране на дозата до 800 mg/дневно до 6-ти ден трябва да нараства с не повече от 200 mg дневно.

Дозата може да бъде индивидуализирана в съответствие с клиничния отговор и поносимостта при отделния пациент в рамките на 200 до 800 mg дневно. Обичайната ефективна доза е в порядъка на 400 до 800 mg дневно.

###### *Пациенти в напреднала възраст*

Както и другите антипсихотици, кветиапин трябва да бъде прилаган с внимание при възрастни, особено в началото при титриране на дозата. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на пациента, периодът на титриране може да бъде по-дълъг и дневната терапевтична доза по-ниска от тази при по-млади пациенти.

Стойностите на плазмения клирънс на кветиапин при лица в напреднала възраст е намален с 30-50% в сравнение с по-млади пациенти.

###### *Деца и подрастващи*

Безопасността и ефикасността на кветиапин не са установени при деца и подрастващи.

###### *Бъбречна недостатъчност*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречни увреждания.



#### *Чернодробна недостатъчност*

Кветиапин се метаболизира екстензивно в организма, поради което трябва да се прилага с внимание при пациенти с установени чернодробни нарушения, особено в периода на титриране на дозата.

Пациентите с чернодробни нарушения трябва да започват лечение с дневна доза 25 mg. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта, индивидуалната доза трябва да бъде повишавана дневно с не повече от 25 до 50 mg до достигане на ефективна доза.

#### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някой от другите компоненти на продукта.

Едновременно приложение с инхибитори на цитохром P 450 3A4, като HIV протеаза инхибиторите, азолови противогъбични препарати, еритромицин, кларитромицин и нефазодон е противопоказано (вж. т. 4.5).

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

##### *Сърдечно-съдови заболявания*

Кветиапин трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти с известни сърдечно-съдови заболявания, мозъчно-съдово заболяване или други състояния, предразполагащи към хипотония.

Кветиапин може да предизвика ортостатична хипотония, особено по време на периода на първоначално повишаване на дозата. В този случай в съображение трябва да влезе намаляване на дозата или плавно постепенно повишение на дозата.

##### *Гърчове*

В контролирани клинични проучвания не е установена разлика в честотата на инцидентите от гърчове при пациентите, третирани с кветиапин или плацебо. Подобно на другите антипсихотици, се препоръчва внимание, при лечението на пациенти с анамнеза за гърчове (вж. точка 4.8).

##### *Екстрапирамидна симптоматика (ЕПС)*

В контролирани клинични изпитвания честота на инцидентите от екстрапирамидна симптоматика в препоръчвания терапевтичен дозов режим не се е различавала от тази в групите, приемали плацебо.

##### *Тардитивна дискинезия*

При поява на признаци и симптоми на тардитивна дискинезия, в съображение трябва да влезе намаление на дозата или прекратяване на приема на кветиапин (вж. т. 4.8).

##### *Злокачествен невролептичен синдром*

Злокачествен невролептичен синдром се свързва с лечение с антипсихотици, включително кветиапин (вж. точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, нарушен мисловна дейност, мускулна ригидност, нестабилност на автономната нервна система и повишени нива на креатинфосфокиназа. В случай на поява на такава симптоматика, приемът на кветиапин трябва да бъде преустановен и да бъде приложено подходящо лечение.

##### *Тежка неутропения*



Тежка неутропения (брой неутрофили  $<0.5 \times 10^9/L$ ) е била съобщавана нечесто в клинични изпитвания с кветиапин. Повечето случаи на тежка неутропения са били наблюдавани няколко месеца след започване на лечението с продукта. Не е установена зависимост от приложената доза. Данните от натрупания постмаркетингов опит сочат, че след прекъсването на лечението с препарата левкопения/неутропения отзвучават. Възможните рискови фактори за развитието на левкопения, включват предшестващ намален брой на белите кръвни клетки и анамнеза за лекарствено, предизвикана неутропения. Приемът на кветиапин трябва да бъде преустановен при пациенти с брой на неутрофилите  $<1.0 \times 10^9/L$ . Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция и до повишаване броя на неутрофилите над  $1.5 \times 10^9/L$ . (Вж. т. 5.1).

#### *Взаимодействия*

Вж. също т. 4.5.

Едновременното използване на кветиапин и мощни индуктори на чернодробните ензими като карбамазепин и фенитоин води до значимо намаляване на плазмените концентрации на кветиапин, което може да повлияе ефектът му.

Лечението с кветиапин при пациенти, които са били лекувани с индуктори на чернодробните ензими трябва да бъде започнато само ако лекарят прецени, че ползата от него надвишава риска от прекъсване на лечението с препарата, индуктор на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в терапията с чернодробния ензимен индуктор да бъде постепенна и ако е необходимо той да бъде заменен с лекарство, което не е ензимен индуктор, напр. натриев валпроат.

Необходимо е да се избягва едновременно приложение с други невролептици.

#### *Хипергликемия*

Хипергликемия или обостряне на предшестващ диабет са били докладвани в много редки случаи по време на лечение с кветиапин. Подходящ клиничен контрол е препоръчителен при пациенти с диабет и при пациенти, с рискови фактори за развитие на захарен диабет (вж. също т. 4.8).

#### *Липиди*

Повишение на триглицеридите и холестерола е било наблюдавано в клинични изпитвания с кветиапин (вж. т. 4.8). Повишаването на стойностите на липидите трябва да бъде контролирано с подходящи клиничен контрол.

#### *Удължаване на QT-интервала*

В клинични изпитвания и в случаите, когато се прилага в съответствие с КХП, приложението на кветиапин не се свързва с персистиращо удължаване на абсолютния QT интервал. Въпреки това, удължаване на QT-интервала е било наблюдавано при предозиране (вж. т. 4.9). Както при всички антипсихотици се изисква внимание, когато кветиапин се назначава едновременно с лекарства, за които е известно, че водят до удължаване на QTc интервала и едновременно с невролептици, особено при болни в напреднала възраст, при пациенти с вроден удължен QT синдром, със сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия или при пациенти с фамилна анамнеза за удължаване на QT интервала.





### *Симптоми на отнемане*

Симптоми на отнемане при остро прекъсване на лечението включващи гадене, повръщане и безсъние са били описани след прекъсване приема на антипсихотици, включително кветиапин. Препоръчва се постепенно преустановяване на приема.

### *Лица в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция*

Кветиапин не е одобрен за лечение на пациенти с деменция-свързани психози. В рандомизирани плацебо-контролирани изпитвания с някои атипични антипсихотици е наблюдавано трикратно повишаване на цереброваскуларните инциденти при пациенти с деменция.

Механизмът на този повишен риск е неизвестен. Повишен риск не може да бъде изключен за други антипсихотици или други групи пациенти. Кветиапин трябва да бъде използван с внимание при пациенти с повишен риск от мозъчен инсулт.

В мета-анализ на атипични антипсихотици е било съобщено, че при пациентите в напреднала възраст с психози, свързани с деменция има повишен риск от смърт в сравнение с тези, приемали плацебо. Честотата на смъртност при пациенти, третирани с кветиапин в две плацебо-контролирани проучвания с продължителност 10 седмици при същата популация (n=710; средна възраст 83 години, граници: 56-99 години) е била 5.5% в сравнение с 3.2% в плацебо-групата. Пациентите в тези проучвания са починали по различни причини, които съответстват на очакванията за тази популация. Тези данни не показват причинно-следствена връзка между лечението с кветиапин и смъртта при възрастни пациенти с деменция.

### *Допълнителна информация*

Налице са ограничени данни за приложение на кветиапин в комбинация с divalproex (valproate semisodium) или литий при лечение на умерени до тежки манийни епизоди, като комбинираната терапия се понася добре (вж. точка 4.8). Данните са показали адитивен ефект, настъпващ през третата седмица от началото на лечението. Второ изследване не е показало наличие на адитивен ефект след 6-та седмица. Няма данни за ефектите на комбинацията след 6-та седмица на лечението.

Сетинин съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този продукт.

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

Вземайки пред вид основните ефекти на кветиапин върху ЦНС, той трябва да бъде прилаган с внимание в комбинация с други лекарства, действащи върху ЦНС и алкохол.

Цитохром P450 (CYP) 3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин. В изследване за проучване на лекарствени взаимодействия при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (25 mg) и кетоназол (CYP3A4 инхибитор) води до 5–8 кратно повишаване на AUC за кветиапин. Въз основа на това,



едновременното приложение на кветиапин и СYP3A4 инхибитори е противопоказано. Приемането на кветиапин със сок от грейпфрут не се препоръчва.

В проучване с многократно приложение при пациенти за оценка на фармакокинетиката на кветиапин, прилаган преди и по време на лечение карбамазепин (известен като чернодробен ензимен индуктор), едновременното приложение на карбамазепин сигнификантно повишава клирънса на кветиапин. Това повишение на клирънса намалява системната експозиция на кветиапин (оценена чрез AUC) с около 13% от експозицията при самостоятелно приложение на кветиапин; въпреки, че при в някои случаи е наблюдаван по-голям ефект. Като последица на това взаимодействие, могат да се наблюдават по-ниски плазмени концентрации, които е възможно да повлияят ефекта на кветиапин.

Едновременното приложение на кветиапин и фенитоин (микрозомален ензимен индуктор) води до значително повишение на клирънса на кветиапин (средно 450%). При пациенти, приемащи чернодробни ензимни индуктори, лечението с кветиапин трябва да бъде започвано само ако лекаря потвърди, че ползите от това лечение надхвърлят рисковете от прекъсване на лечението с чернодробния ензимен индуктор. В този смисъл е важно всяка промяна в лечението с чернодробния ензимен индуктор да бъде постепенна, като той може да бъде заменен с лекарство, което не индуцира чернодробните ензими (напр., натриев валпроат) (вж. т. 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя сигнификантно при едновременно приложение с антидепресанта имипрамин (известен като СYP 2D6 инхибитор) или флуоксетин (известен като СYP 3A4 и СYP 2D6 инхибитор).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя сигнификантно при едновременно приложение с антипсихотика рисперидон или халоперидол. Въпреки това, едновременното приложение на кветиапин и тиоридазин предизвиква повишение клирънса на кветиапин с около 70%.

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

Фармакокинетиката на валпроевата киселина и кветиапин не се нарушава до клинично значима степен при едновременното им приложение.

Изпитвания относно възможни взаимодействия на кветиапин с обичайно прилагани сърдечно-съдови препарати не са провеждани. Препоръчва се внимание при едновременно лечение с други продукти, които могат да удължат QT-интервала, например други невролептици, клас IA и III антиаритмици, халофантрин, левометадил ацетат, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, голансетрон мезилат, мефлоквин, сертиндол или цизаприд. Препоръчва се внимание, когато кветиапин се прилага едновременно с други лекарства, които могат да доведат до електролитни нарушения, напр. тиазидни диуретици (хипокалиемия), като по този начин те повишават риска от малигна аритмия.



#### 4.6. Бременност и кърмене

Безопасността и ефикасността на кветиапин по време на бременност при хора не са установени. Възможното влияние върху фетуса не е изследвано. Поради това кветиапин трябва да се използва по време на бременността, ако предимствата и ползата от използването на кветиапин оправдават потенциалния риск. Наблюдавани са прояви на абстиненция при новородени, при които по време на бременността е прилагат кветиапин.

Степента до която кветиапин се екскретира с майчиното мляко е неизвестна. Жените, които кърмят трябва да бъдат посъветвани за избягват кърменето докато приемат кветиапин.

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

Имайки пред вид ефектите върху ЦНС, кветиапин може да повлияе способностите, изискващи концентрация на вниманието. Поради това, пациентите трябва да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини, докато не се установи индивидуалната чувствителност.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

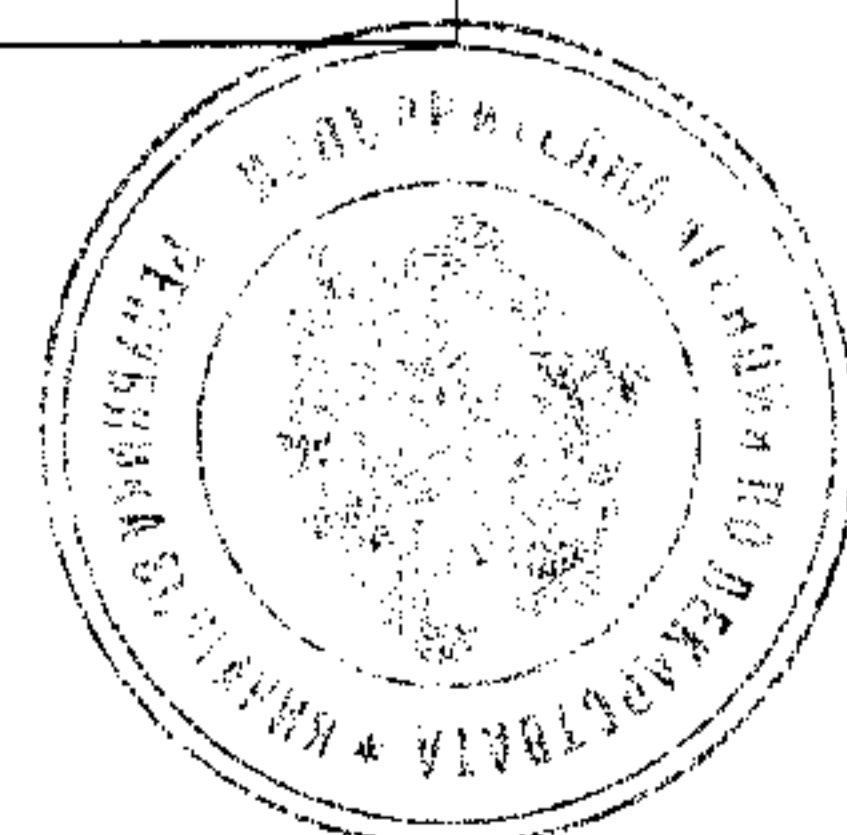
Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) с кветиапин са сомнолентност, замаяност, сухота в уста, лека астения, запек, тахикария, ортостатична хипотония и диспепсия.

Подобно на другите антипсихотици, покачване на телесното тегло, синкоп, злокачествен невролептичен синдром, левкопения, неутропения и периферни отоци са били свързвани с приема на кветиапин.

Инцидентите от нежелани лекарствени реакции, свързани с терапия с кветиапин са представени в таблицата по-долу.

Честотата на нежеланите ефекти изброени по-долу е определена, чрез използване на обичайните критерии: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ), много редки ( $< 1/10,000$ ), неизвестни (честотата не може да бъде определена от наличните данни)

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> Чести:	Левкопения <sup>3</sup>
Нечести:	Еозинофилия
Неизвестни:	Неутропения <sup>3</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>1,5,7</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, синдром на неспокойните долни крайници <sup>1</sup>
Много редки:	Тардитивна дискинезия <sup>6</sup>
<b>Сърдечни нарушения</b> Чести:	Тахикардия <sup>4</sup>
<b>Съдови нарушения</b> Чести:	Ортостаична хипотония <sup>4</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> Чести:	Ринит
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> Чести:	Сухота в устата, запек, диспепсия
<b>Жлъчно-чернодробни нарушения</b> Редки:	Жълтеница <sup>6</sup>
Много редки:	Хепатит <sup>6</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> Много редки:	Ангиедема <sup>6</sup> , синдром на Stevens-Johnson <sup>6</sup>
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b> Редки:	Приапизъм
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> Чести:	Лека астения, периферни отоци
Редки:	Малигнен невролептичен синдром <sup>1</sup>
<b>Изследвания</b> Чести:	Покачване на телло, елевация на серумните трансаминази (ALT, AST) <sup>3</sup> , намаление броя на неутрофилите, повишение на стойностите на кръвната захара до хипергликемични нива <sup>7</sup>
Нечести:	Елевация на нивата на gamma-GT <sup>3</sup> , елевация на нивата на серумните тлиглицериди след нахранване, повишаване стойностите на общия холестерол <sup>1</sup> (основно LDL холестерол)

(1) Вж. точка 4.4

(2) Сомнолентност може да се наблюдава, обикновено в първите две седмици от лечението и обикновено изчезва в хода на лечението с кветиапин.





(3) Асимптоматично повишение на серумните трансаминази (ALT, AST) или на нивата на gamma-GT е било наблюдавано при някои пациенти, получаващи кветиапин. Тези повишения са били обикновено обратими по време на постоянния прием на кветиапин.

(4) Както другите антипсихотици с alpha-1 адренергична блокираща активност, кветиапин може да индуцира ортостатична хипотония, свързана със замайване, тахикардия и при някои пациенти синкоп, особено по време на началното титриране на дозата (вж. т. 4.4).

(5) Обостряне на съществуващ диабет е било докладвано в много редки случаи.

(6) Изчислението на честотата на странични ефекти е от данните от посмаркетингови проучвания

(7) Стойности на кръвната захар на гладно  $\geq 126\text{mg/dL}$  или след нахранване  $\geq 200\text{mg/dL}$  отчетени поне веднъж.

Случаи на удължаване на QT интервала, камерна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и „torsades de pointes» са докладвани много рядко при използване на невролептици и се отнасят към ефектите, специфични за този клас.

Лечението с кветиапин е свързано със слаби доза-зависими понижения на нивата на тироидните хормони, специално на общия  $T_4$  и свободния  $T_4$ . Понижението на общия и свободен  $T_4$  е най-силно между първите две до четири седмици на лечението, при отсъствие на по-нататъшно намаление по време на продължително лечение. В почти всички случаи, прекъсването на лечението с продукта е свързано с обръщане на ефектите върху общия и свободен  $T_4$ , независимо от продължителността на лечението. По-малко понижение на общия  $T_3$  и обратим  $T_3$  са установени само при използване на по-високи дози. Нивата на тироксин-свързващия глобулин (TBG) са били непроменени и най-общо, реципрочно повишение на ТСХ не е било установено, без индикация, че кветиапин предизвиква клинично значим хипотиреоидизъм.

#### 4.9. Предозиране

Фатален изход е докладван в клинично проучване след остро предозирање с 13.6 g, и при използване на продукта в дози по-ниски от 6 g, приет самостоятелно. В същото време, е съобщено случай на преживяване след остро предозирање след прием на 30 g. Постмаркетинговият опит дава информация за много редки съобщения за предозирање с кветиапин, приет самостоятелно, водещо до смърт или кома или удължаване на QT-интервала.

Пациенти с предшестващи тежки сърдечно-съдови заболявания са с повишен риск от ефектите на предозирање (вж. т. 4.4: Сърдечно-съдови нарушения).

Най-общо, докладваните признаци и симптоми са резултат от засилване на известните фармакологични ефекти на активното вещество, като сънливост и седация, тахикардия и хипотония.

Няма специфичен антидот. В случаите на тежка интоксикация, възможността от прием на множество лекарства трябва да влезе в съображение, като се препоръчва предприемане на интензивни мерки, включително освобождаване и поддържане на свободни дихателни пътища, осигуряване на адекватна



оксигенация и вентилация, мониториране и поддържане на сърдечно-съдовата система.

Тъй като превенцията на резорбцията при предозиране не е проучена, стомашният лаваж (след интубиране, ако пациентът е в безсъзнание) и приложение на активен въглен едновременно с лаксативи трябва да влезе в съображение.

Строгий медицински контрол и наблюдение трябва да бъдат продължени до възстановяване на пациента.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диазепини, оксазепини и тиазепини

АТС код: N 05 AH 04

*Механизъм на действие*

Кветиапин е атипичен антипсихотичен продукт. Кветиапин и активният метаболит *N*-desalkyl quetiapine взаимодействат с голям брой невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и *N*-desalkyl quetiapine показват афинитет към серотониновите (5HT<sub>2</sub>) рецептори в мозъка, както и към мозъчните допаминови D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> рецептори. Вероятно тази комбинация от рецепторен антагонизъм с висока селективност към 5HT<sub>2</sub> и по-слаба към D<sub>2</sub> рецепторите обуславя антипсихотичните свойства и ниския потенциал за предизвикване на екстрапирамидни симптоми от страна кветиапин. Допълнително, *N*-desalkyl quetiapine има висок афинитет към норепинефриновия преносител (NET). Кветиапин и *N*-desalkyl quetiapine също така имат висок афинитет към хистаминергичните и адренергични α<sub>1</sub> рецептори и по-нисък афинитет към адренергичните α<sub>2</sub> рецептори и серотонин 5HT<sub>1A</sub> рецепторите. Кветиапин няма значим афинитет към холинергичните мускаринови или бензодиазепинови рецептори.

*Фармакодинамични ефекти*

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност, като условно рефлекторна избягване. Той също така блокира ефектите на допаминовите агонисти, което се демонстрира поведенчески или електро-физиологично и повишава концентрациите на метаболитите на допамин, което неврохимичната изява на блокиране на D<sub>2</sub> рецепторите. Не е известно в каква степен *N*-desalkyl quetiapine допринася за фармакологичната активност на кветиапин при хора.

В предклинични изпитвания, в които е изпитвана тенденцията за предизвикване на екстрапирамидна симптоматика, кветиапин има атипичен профил и се отделя от стандартните антипсихотични лекарства. Не води до развитие на свръхчувствителност на допаминовите D<sub>2</sub> рецептори след хронично приложение. Кветиапин води само до слаба каталепсия в доза, водеща до ефективно блокиране на допаминовите D<sub>2</sub> рецептори. Показва селективност по отношение на лимбичната система чрез предизвикване на деполаризираща блокада на мезолимбичния дял, но не и на нигростриалните допамин-съдържащи неврони след хронично приложение. Кветиапин показва минимална склонност да предизвиква дистония в халоперидол-



сенсibiliдирани или при нетретирани с лекарства маймуни *Cebus* след остро и хронично приложение. Резултатите от тези изследвания дават основание да се предположи, че кветиапин трябва да притежава минимална способност да предизвиква развитие на екстрапирамидна симптоматика. Има хипотеза, предполагаща, че лекарства, които имат ниска склонност към предизвикване на екстрапирамидна симптоматика имат също така и нисък потенциал да предизвикват и развитие на тардитивна дискинезия (вж. точка 4.8).

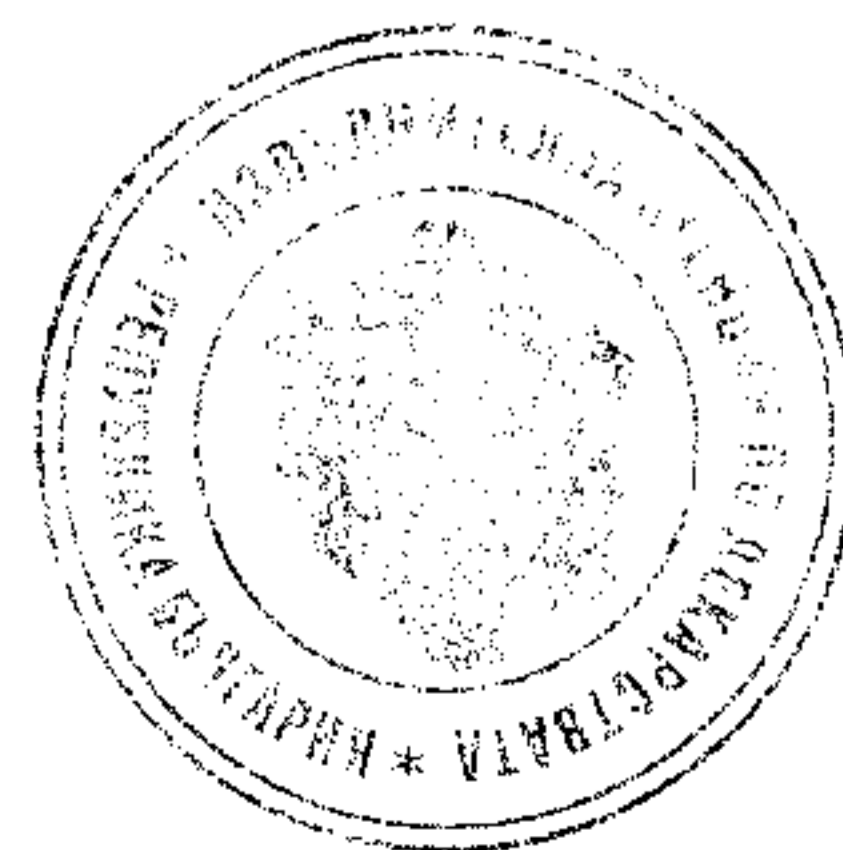
#### *Клинична ефикасност*

Резултатите от три плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи пациенти с шизофрения, приемащи различни дози кветиапин, показват отсъствие на разлика между кветиапин и плацебо по отношение честотата на инцидентите от екстрапирамидна симптоматика или придружаващо лечение с антихолинергични средства. Плацебо-контролирано проучване, оценяващо фиксирани кветиапин в дозов диапазон 75-750 mg дневно, показва отсъствие на разлика между инцидентите от екстрапирамидна симптоматика и съпровождащо лечение с антихолинергични средства.

В четири плацебо-контролирани проучвания, оценяващи кветиапин в дози до 800 mg дневно за лечение на умерена до тежка мания (две от които като монотерапия и две като допълнителна терапия към литиеви препарати или *divalproex*), не са установени разлики между кветиапин и плацебо-третираните групи по отношение на инциденти, свързани с екстрапирамидна симптоматика или едновременно приложение на антихолинергични средства. Отсъствието на индукция на ЕПС е характеристика на атипичните антипсихотици.

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция случаите на мозъчно-съдови инциденти на 100 пациенти не е по-висок в групата пациенти, третирани с кветиапин, в сравнение с групата, третирана с плацебо. За разлика от другите антипсихотици, кветиапин не води до постоянно покачване на пролактин, което е характерно за другите атипични антипсихотици. В клинични изпитвания при многократно приложение на фиксирана доза, включващи пациенти с шизофрения, не са установени разлики в края на изследването в нивата на пролактин, между групите, приемали кветиапин в препоръчвана дозови граници и плацебо.

Две изследвания оценяващи лечението на умерени до тежки манийни епизоди, са показали по-добър ефект на кветиапин като монотерапия в сравнение с плацебо по отношение намаляване на манийните симптоми на 3-та и 12-та седмица. Няма данни от продължителни изпитвания, които да показват способността на кветиапин да превентира късните манийни или депресивни епизоди. Ограничени са данните относно комбинацията на кветиапин с *divalproex* или *lithium* при лечение на умерени до тежки манийни епизоди, въпреки, че комбинираната терапия е била добре толерирана от пациентите. Данните са показали адитивен ефект около 3-та седмица. Второто проучване не показва такъв ефект на 6-та седмица от лечението. Няма данни относно комбинацията след 6-та седмица.





Стойността на средната доза кветиапин от последната седмица на лечение при пациентите, при които е налице клиничен отговор е средно 600 mg и средно 85% от тези пациенти са в дозови граници от 400 до 800 mg дневно.

Клиничните изпитвания са демонстрирали, че кветиапин е ефективен, когато се прилага двукратно дневно, въпреки, че неговият плазмен полуживот е средно 7 часа. Това е по-късно подкрепено и с данните от позитрон-емисионно томографско изследване, което идентифицира, че блокирането на 5HT<sub>2</sub> и D<sub>2</sub> рецепторите от кветиапин се поддържа до 12 часа. Безопасността и ефикасността на дози по-големи от 800 mg/дневно не е била оценявана.

Продължителният ефект на кветиапин при превенцията на релапси не е била верифицирана посредством слепи клинични изпитвания. При открити изследвания, включващи пациенти със шизофрения, кветиапин е бил ефективен при поддържане на клиничното подобрене при пациенти, получаващи постоянна терапия и които са показали инициален отговор към лечението, което показва наличие на продължителен ефект.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Кветиапин се резорбира добре и бързо се метаболизира след орално приложение.

Бионаличността му не се повлиява сигнификантно от приложението на храна. Свързва се средно в 83% с плазмените протеини. Равновесната моларна концентрация на активния метаболит *N*-desalkyl quetiapine е 35% от тази, установена за кветиапин. Времето на плазмения полуживот за кветиапин и *N*-desalkyl quetiapine е средно 7 часа и 12 часа, съответно.

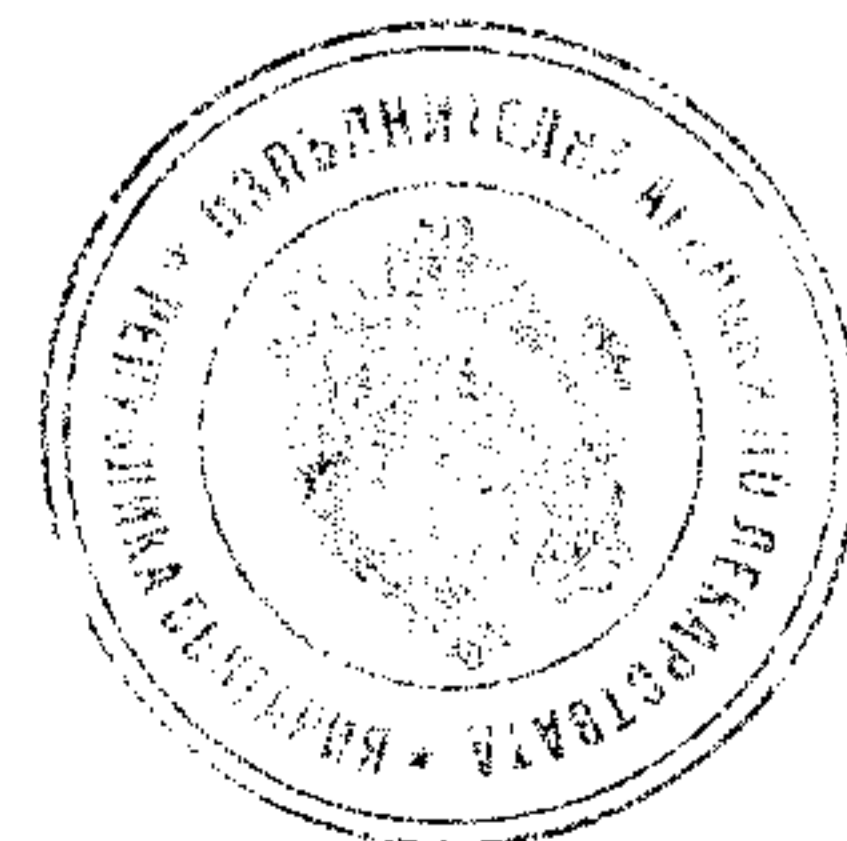
Фармакокинетиката на quetiapine и *N*-desalkyl quetiapine са линейни в границите на одобрения дозов режим. Няма полова разлика в кинетиката на кветиапин.

Средният клирънс на кветиапин при лица в напреднала възраст е средно 30 до 50% по-нисък от този при възрастни между 18 и 65 години.

Средният плазмен клирънс се намалява средно с 25% при лица с тежки бъбречни нарушения (креатининов клирънс под 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), но стойностите на индивидуалния клирънс са в границите на тези на нормалните индивиди. Нивото на моларната доза-фракция на свободния кветиапин и активния метаболит *N*-desalkyl quetiapine е < 5%, елиминирана чрез урината.

Кветиапин екстензивно се метаболизира в черния дроб, като на изходното съединение се падат под 5% от непромененото лекарствено вещество в урината или фекалиите, след прилагане на радио-белязан кветиапин. Средно 73% от радиоактивността се екскретира с урината и 21% с фекалиите. Средният плазмен клирънс се намалява с около 25% при лица с чернодробни нарушения (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин екстензивно се метаболизира в черния дроб, се наблюдават по-високи плазмени нива на кветиапин при пациенти с чернодробни нарушения, като корекция и индивидуализиране на дозата може да бъде необходимо при тези групи пациенти (вж. т 4.2).

*In vitro* изследвания са установили, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин. *N*-desalkyl quetiapine основно се образува и елиминира от CYP3A4.





За кветиапин и повечето от неговите метаболити (включително *N-desalkyl quetiapine*) е установено, че са слаби инхибитори на човешкия цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 в условия *in vitro*. *In vitro* CYP инхибицията се наблюдава при концентрации средно 5 – 50 пъти по-високи от тези, съответстващи на дозов диапазон 300 до 800 mg/дневно при хора. Въз основа на тези *in vitro* резултати, малко вероятно е едновременното приложение на кветиапин с други активни вещества да доведе до клинично значима инхибиция на цитохром P450 медирания метаболизъм на други активни вещества.

Въз основа на изследвания при животни изглежда кветиапин може да индуцира цитохром P450, свързаните ензими. Въпреки това, при специфични изследвания за определяне на взаимодействия при пациенти с психоза, не е наблюдавано повишаване активността на цитохром P450 след приложение на кветиапин.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма доказателства за генотоксичност в серия от *in vitro* и *in vivo* изследвания за генотоксична активност на кветиапин. При лабораторни животни, след експозиция с клинично релевантно ниво, са били наблюдавани следните отклонения, които обаче до момента не са били потвърдени в продължителни клинични изследвания:

Пигментни отлагания в щитовидната жлеза при плъхове; при маймуни е наблюдавана хипертрофия на тироидните фоликуларни клетки, намаление на плазмените нива на T<sub>3</sub>, понижаване концентрацията на хемоглобина и намаление броя на червените и бели кръвни клетки; при кучета – опалесценция на лещата и катаракта.

Вземйки тези находки в съображение, ползата от лечението с кветиапин трябва да бъде балансирана съобразно риска за безопасността на пациента.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

*Таблетно ядро:*

Целулоза, микрокристална

Повидон K29-32

Калциев хидроген фосфат дихидрат

Пшеничен натриев гликолат (тип А)

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

*Обвивка:*

Хипромелоза 6сР (Е 464)

Лактоза монохидрат

Макрогол 3350

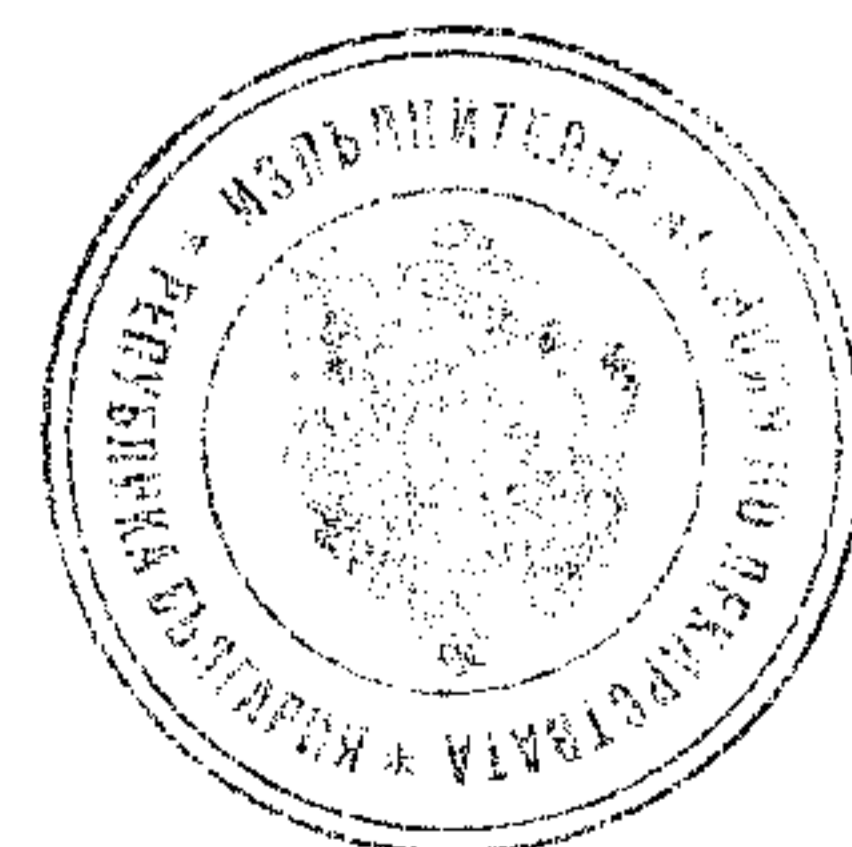
Триацетин

Титаниев диоксид (Е 171)

Жълт железен оксид Е172 (в 25 mg, 100 mg и 150 mg)

Червен железен оксид Е172 (само в 25 mg)

### 6.2. Несъвместимости



Не е приложимо.

**6.3. Срок на годност**

2 (две) години от датата на производство.

**6.4. Специални условия на съхранение**

Този продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

**6.5. Данни за опаковката**

**Блистери (PVC/PVDC/Al фолио, PVC/ Al фолио)**

Setinin 25 mg film-coated tablets: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 таблетки.

Setinin 100 mg film-coated tablets: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 таблетки.

Setinin 150 mg film-coated tablets: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 таблетки.

Setinin 200 mg film-coated tablets: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 таблетки.

Setinin 300 mg film-coated tablets: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 таблетки.

**Опаковка за таблетки:**

Setinin 25 mg film-coated tablets: 100, 250 таблетки.

Setinin 100 mg film-coated tablets: 100, 250 таблетки.

Setinin 150 mg film-coated tablets: 100, 250 таблетки.

Setinin 200 mg film-coated tablets: 250 таблетки.

Setinin 300 mg film-coated tablest: 60, 250 таблетки.

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78, 220 Hafnarfjörður,

Исландия

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Януари, 2009

