

RESTRICTED COMMERCIAL

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Ketiap 25 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 0,315 mg лактоза монохидрат.
Ketiap 100 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 1,26 mg лактоза монохидрат.
Ketiap 150 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 1,89 mg лактоза монохидрат.
Ketiap 200 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 2,52 mg лактоза монохидрат.
Ketiap 300 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 3,78 mg лактоза монохидрат.

За пълният списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

25 mg: розови, кръгли и двойно-изпъкнали филмирани таблетки.
100 mg: жълти, кръгли и двойно-изпъкнали филмирани таблетки.
150 mg: кремави, кръгли и двойно-изпъкнали филмирани таблетки.
200 mg: бели, кръгли и двойно-изпъкнали филмирани таблетки.
300 mg: бели, продълговати с делителна черта от едната страна филмирани таблетки.
Таблетките може да бъдат разделени на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

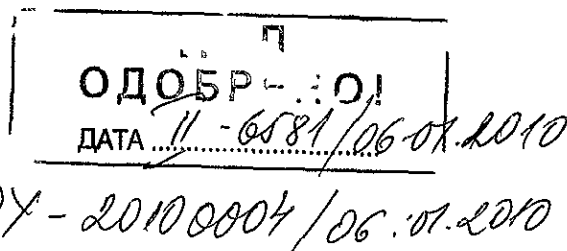
Лечение на шизофрения.

Лечение на умерени до тежки манийни епизоди, свързани с биполарно разстройство. Не е доказано, че кветиапин предотвратява рецидивите на манийни или депресивни епизоди (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ketiap трябва да се приема два пъти дневно, с или без храна.

Quetiapine 25/100/150/200/ 300mg Film-coated tablets, UK/H/2070/01-05/DC, EoP-Module 1 QED Text 2
/29



Възрастни

За лечение на психоза: общата дневна доза за първите 4 дни от лечението е:

Ден 1	50 mg
Ден 2	100 mg
Ден 3	200 mg
Ден 4	300 mg

От четвъртия ден дозата трябва да се титрира до обичайната ефективна доза от 300 до 450 mg/дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент, дозата може да бъде коригирана в рамките на 150 до 750 mg/дневно.

За лечение на манични епизоди, свързани с биполарно разстройство: като монотерапия или допълващо лечение за стабилизиране на настроението, общата дневна доза през първите четири дни от лечението е:

Ден 1	100 mg
Ден 2	200 mg
Ден 3	300 mg
Ден 4	400 mg

Последващо коригиране на дозата до 800 mg дневно до 6-ия ден трябва да става при повишаване на дозата с не повече от 200 mg дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент, дозата може да бъде коригирана в рамките на 200 до 800 mg дневно. Обичайната ефективна доза варира в рамките на 400 до 800 mg дневно.

Пациенти в старческа възраст

Както при другите антипсихотици, Ketiар трябва да се прилага с повишено внимание при пациентите в старческа възраст, особено в началния период на дозиране. Необходимо е по-бавно титриране на дозата и по-ниска дневна терапевтична доза, в сравнение с тази при по-младите пациенти, в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент. При пациентите в старческа възраст средният плазмен клирънс на кветиапин е редуциран с 30 - 50% в сравнение с по-младите пациенти.

Деца и юноши

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

Бъбречно увреждане:

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане:

Кветиапин се метаболизира екстензивно в черния дроб. Ето защо, Ketiар трябва да се прилага с повишено внимание при пациентите с известно чернодробно увреждане, особено в началния период на дозиране. Пациентите с известно чернодробно увреждане трябва да започнат лечението с 25 mg/дневно. Дозата трябва да се повишава 25 - 50 mg/дневно, до достигането на ефективната доза, в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния 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 антимикотици, еритромицин, кларитромицин и нафазодон, е противопоказано (вж. също точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Quetiapine 25/100/150/200/ 300mg Film-coated tablets, UK/H/2070/01-05/DC, EoP-Module 1



Самоубийство/мисли за самоубийство или клинично влошаване

Депресията при биполарното разстройство е свързана с повишаване на риска от суицидни мисли, самонаранявания и самоубийства (суицидно-свързани събития). Този риск е налице до настъпването на значима ремисия. Тъй като подобрението може да не настъпи през първите няколко или повече седмици на лечението, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно до появата на подобрението. Клиничният опит показва, че риска за самоубийство може да нарасне в ранните етапи на възстановяването.

В клиничните проучвания при пациенти с големи депресивни епизоди при биполарно разстройство повишение на риска от суицидно-свързани събития е наблюдавано при млади възрастни под 25 годишна възраст, лекувани с кветиапин в сравнение с тези на плацебо (съответно 3,0% vs. 0%).

Сънливост

Лечението с кветиапин е свързано с появата на сомнолентност и свързани с това симптоми, като седация (вж. точка 4.8). В клиничните проучвания върху лечението на пациенти с биполарна депресия, появата на сомнолентност е обикновено в рамките на първите три дни от лечението и е предимно лека до умерена по тежест. Пациентите с биполарна депресия и тежка сънливост може да се нуждаят от по-често проследяване за минимум 2 седмици от появата на сънливостта или до подобряване на симптомите, като може да е необходимо и обмисляне на възможността за прекъсване на лечението.

Сърдечносъдови

Кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание при пациентите с известни сърдечносъдови заболявания, мозъчно-съдови заболявания или други състояния предразполагащи появата на хипотония. Кветиапин може да причини ортостатична хипотония, особено по време на началния период на титриране на дозата, което определя необходимостта от редуциране на дозата или нейното по-плавно титриране.

Гърчове

По време на контролираните клинични проучвания не е наблюдавана разлика в честотата на поява на гърчове при пациентите на лечение с кветиапин или плацебо. Както при другите антипсихотици, препоръчва се повишено внимание при лечението на пациенти с анамнеза за гърчове (вж. точка 4.8).

Екстрапирамидни симптоми

При плацебо-контролираните проучвания лечението с кветиапин е свързано с повишаване честотата на екстрапирамидни симптоми (ЕПС) в сравнение с плацебо при пациентите с големи депресивни епизоди при биполарно разстройство (вж. точка 4.8).

Късна дискинезия

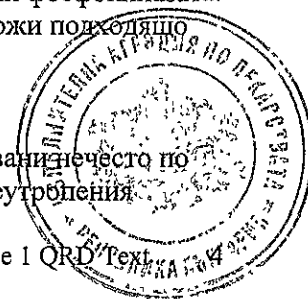
При поява на признаци и симптоми на късна дискинезия е необходимо обмисляне на намаляване на дозата или преустановяване на лечението с кветиапин. Симптомите на късна дискинезия може да се влошат или дори да се появят след преустановяване на лечението (вж. точка 4.8).

Невролептичен малигнен синдром

Невролептичният малигнен синдром се свързва с антипсихотичното лечение, включително кветиапин (вж. точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променен ментален статус, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност и повишение на креатин фосфокиназата. В този случай приема на кветиапин трябва да бъде преустановен и да се приложи подходящо лечение.

Тежка неутропения

Случаи на тежка неутропения (брой на неутрофилите $<0,5 \times 10^9/L$) са докладвани нечесто по време на клиничните проучвания с кветиапин. Повече от случаите на тежка неутропения



RESTRICTED COMMERCIAL

възникват в рамките на първите два месеца от започване на лечението с кветиапин. Не е наблюдавана ясна зависимост от дозата. По време на пост-маркетинговото проследяване е установено преминаване на левкопенията и/или неутропенията след преустановяване на лечението с кветиапин. Възможни рискови фактори за появата на неутропения са предшестващо нисък брой на белите кръвни клетки (WBC) и анамнеза за лекарствено индуцирана неутропения. Кветиапин трябва да бъде преустановен при пациенти с неутрофилен брой $<1,0 \times 10^9/L$. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция, а броят на неутрофилите да бъде проследяван (докато не превиши $1,5 \times 10^9/L$) (вж. точка 4.8).

Взаимодействия

Виж също точка 4.5.

Едновременното приложение на кветиапин с мощни индуктори на чернодробните ензими, като карбамазепин или фенитоин значително понижава плазмените концентрации на кветиапин, което може да окаже влияние върху ефикасността на лечението с кветиапин. При пациенти приемащи индуктори на чернодробните ензими, започване на лечението с кветиапин трябва да става само, в случай че лекаря прецени, че ползите от лечението с кветиапин превишават рисковете от отстраняване на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора да става постепенно, като при необходимост бъде заменен с неиндуктор (напр. натриев валпроат).

Хипергликемия

Хипергликемия или екзацербация на съществуващ диабет са докладвани по време на лечението с кветиапин. Препоръчва се адекватно клинично проследяване на пациентите с диабет и тези с рискови фактори за развитие на захарен диабет (вж. също точка 4.8).

Липиди

По време на клиничните проучвания с кветиапин е наблюдавано повишение на триглицеридите и холестерола и понижение на холестерол в HDL (вж. точка 4.8). Промените в липидите трябва да бъдат овладяни, както е прието в клиничната практика.

Удължаване на QT интервала

По време на клиничните проучвания и приложение в съответствие с кратката характеристика, кветиапин не е свързан с персистиращо удължаване на абсолютната стойност на QT-интервала. При постмаркетинговия опит са съобщавани случаи на QT-удължаване при предозиране (вж. точка 4.9). Както при останалите антипсихотици е необходимо повишено внимание при предписването на кветиапин на пациенти със сърдечносъдови заболявания или фамилна анамнеза за удължаване на QT-интервала. Необходимо е повишено внимание и при предписването на кветиапин с лекарства за които е известно, че удължават QTc-интервала, както и с невролептици, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти със синдром на вродено удължаване на QT-интервала, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

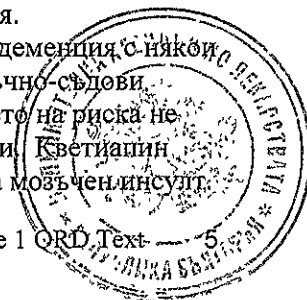
Отнемане

Много рядко са съобщавани остри симптоми на отнемане, като безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяност и раздразнителност след рязко прекъсване на лечението с високи дози кветиапин. Препоръчва се постепенно преустановяване на лечението за период от най-малко една до две седмици (вж. точка 4.8).

Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция

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

По време на рандомизирани плацебо-контролирани проучвания за лечение на деменция с някои атипични антипсихотици е наблюдавано 3-кратно повишение на риска от мозъчно-съдови нежелани събития. Механизмът на това повишение не е известен. Повишаването на риска не може да бъде изключено и при други антипсихотици или други групи пациенти. Кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с рискови фактори за мозъчен инсульт.



RESTRICTED COMMERCIAL

При метаанализа на атипичните антипсихотици е усановено, че пациентите в старческа възраст с психоза, свързана с деменция са изложени на по-висок риск от смърт, в сравнение с плацебо. Въпреки това, при две 10-седмични плацебо-контролирани проучвания с кветиапин при същата популация пациенти (n=710; средна възраст: 83 години; от 56 до 99 години) честотата на смъртните случаи при пациентите, лекувани с кветиапин е била 5,5% спрямо 3,2% при групата на плацебо. Пациентите в тези проучвания са починали от различни причини, обичайни за тази популация. Тези данни не показват причинно-следствена връзка между лечението с кветиапин и настъпването на смърт при пациентите в старческа възраст с деменция.

Дисфагия

Дисфагия (вж. точка 4.8) е съобщавана при кветиапин. Кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

Лактоза

Таблетките Ketiар съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени форми на галактозна непоносимост към галактоза, Lарр-лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Допълнителна информация

Данните за комбинирането на кветиапин с дивалпроекс или литий при остри умерени или тежки манични епизоди са ограничени; въпреки това комбинираното лечение е понасяно добре (вж.точка 4.8 и 5.1). Данните показват адитивен ефект на третата седмица.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Имайки предвид основните ефекти на кветиапин върху централната нервна система, Ketiар трябва да се прилага с повишено внимание в комбинация с други лекарства, действащи върху централната нервна система и алкохол.

Цитохром P450 (CYP) 3A4 е основният ензим отговорен за цитохром P450-медиирания метаболизъм на кветиапин. В проучване върху взаимодействията при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (доза от 25 mg) и кетоконазол, CYP3A4 инхибитор, води до 5- до 8-пъти повишение на AUC на кветиапин. Ето защо, едновременното приложение на кветиапин с CYP3A4 инхибитори е противопоказано. Не се препоръчва и консумирането на сок от грейпфрут по време на лечението с кветиапин.

При проучване с пациенти при многократно приложение 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 повишава клирънса на кветиапин. Това повишение на клирънса намалява системната експозиция на кветиапин (измерена с помощта на AUC) до средно 13% от експозицията при самостоятелното приложение на кветиапин; въпреки това при някои пациенти е наблюдаван по-силен ефект. В резултат на това взаимодействие, може да са налице по-ниски плазмени концентрации, което да повлияе ефикасността на лечението с кветиапин. Едновременното приложение на кветиапин и фенитоин (друг индуктор на чернодробните ензими) води до много голямо повишение на клирънса на кветиапин, с около 450%.

При пациенти приемащи индуктори на чернодробните ензими, започването на лечение с кветиапин трябва да става, само ако лекарят прецени, че ползите от лечението с кветиапин превишават рисковете от отстраняването на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора да става постепенно, като при необходимост бъде заменен с неиндуктор (напр. натриев валпроат) (вж. също точка 4.4).



RESTRICTED COMMERCIAL

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременното приложение на антидепресантите имипрамин (известен СYP 2D6 инхибитор) или флуоксетин (известен инхибитор на СYP 3A4 и СYP 2D6).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременното приложение на антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Едновременното приложение на кветиапин и тиоридазин води до повишение на клирънса на кветиапин с около 70%.

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя при едновременното приложение със симетидин.

Фармакокинетиката на лития не се променя при едновременното приложение с кветиапин.

Фармакокинетиката на натриев валпроат и кветиапин не се променя в клинично значима степен при тяхното едновременно приложение.

Не са провеждани клинични проучвания за специфични взаимодействия между кветиапин и най-често използваните сърдечносъдови лекарствени продукти.

Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на кветиапин с лекарства за които е известно, че водят до електролитни нарушения или удължаване на QTc интервала.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността и ефикасността на кветиапин по време на бременност при хора все още не е установена. Досега няма данни за увреждания при проучвания с животни, въпреки това още не са изследвани възможните ефекти върху очите на плода. Ето защо, кветиапин трябва да се прилага по време на бременност, само ако ползите оправдават потенциалните рискове. След приложението на кветиапин по време на бременност, при новородените е наблюдаван синдром на отнемане.

Не е известна степента на екскреция на кветиапин в кърмата при хора. Ето защо, жените които кърмят трябва да бъдат съветвани да не кърмят докато приемат кветиапин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

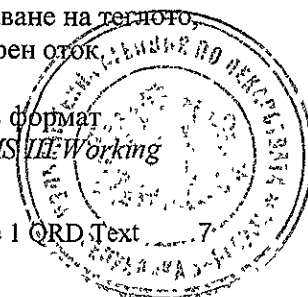
Имайки предвид основните му ефекти върху централната нервна система, кветиапин може да повлияе дейностите изискващи повишено внимание (концентрация). Ето защо, пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или работят с машини, докато не стане известна индивидуалната им чувствителност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Както при другите антипсихотици, лечението с кветиапин е свързано с повишаване на телното, синкоп, невролептичен малигнен синдром, левкопения, неутропения и периферен оток.

Честотата на НЛР свързани с лечението с кветиапин е представена по-долу във формат препоръчан от *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995)* (Съвета на международните организации за медицински науки).



RESTRICTED COMMERCIAL

Честотата на нежеланите реакции е представена 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 ($> 1/10\ 000$),

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: левкопения¹

Нечести: еозинофилия, тромбоцитопения

С неизвестна честота: неутропения¹

Нарушения на имунната система

Нечести: свръхчувствителност

Много редки: анафилактична реакция⁶

Нарушения на ендокринната система

Чести: хиперпролактинемия¹⁶

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: повишение на апетита

Много редки: захарен диабет^{1, 5, 6}

Психични нарушения

Чести: необичайни сънища и кошмари

Нарушения на нервната система

Много чести: замаяност^{4, 17}, сомнолентност^{2, 17}, главоболие

Чести: синкоп^{4, 17}, екстрапирамидни симптоми^{1, 13}

Нечести: гърчове¹, синдром на неспокойните крака, дизартрия

Много редки: късна дискинезия

Сърдечни нарушения

Чести: тахикардия⁴

Нарушения на очите

Чести: замъглено зрение

Съдови нарушения

Чести: ортостатична хипотония^{4, 17}

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: ринит



RESTRICTED COMMERCIAL

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: сухота в устата
Чести: запек, диспепсия
Нечести: дисфагия⁸

Хепато-билиарни нарушения

Редки: жълтеница⁶
Много редки: хепатит⁶

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: ангиоедем⁶, синдром на Стивънс-Джонсън⁶

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: приапизъм, галакторея

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: симптоми на отнемането^{1,10}
Чести: лека астения, периферен оток, раздразнителност
Редки: невролептичен малигнен синдром¹

Изследвания

Много чести: повишение нивото на серумните триглицериди¹¹, повишение на общия холестерол (предимно на холестерола в LDL)¹², повишение на теглото⁹
Чести: повишение на серумните трансаминази (ALT, AST)³, понижение броя на неутрофилите, повишение на кръвната захар до хипергликемия⁷
Нечести: повишение нивото на гама-GT³, понижение броя на тромбоцитите¹⁴
Редки: повишение нивата на серумната креатин фосфокиназа¹⁵

¹ Вижте точка 4.4.

² Сомнолентност може да се появи обикновено през първите две седмици от лечението и обикновено преминава в хода на лечението с кветиапин.

³ При някои пациенти, лекувани с кветиапин са наблюдавани случаи на асимптомно повишение на серумните трансаминази (ALT, AST) или нивата на гама-GT. Тези повишения обикновено са обратими в хода на лечението с кветиапин.

⁴ Както при другите антипсихотици с алфа-1-адренергично блокаращо действие, кветиапин може често да води до появата на ортостатична хипотония, свързана със замаяност, тахикардия, а при някои от пациентите и със синкоп, особено по време на началния период на титриране на дозата (вж. точка 4.4).

⁵ В много редки случаи е съобщавано за екзацербация на предшестващ диабет.

⁶ Определянето на честотата на тези НЛП е направено само въз основа на данните от пост-маркетинговия период.

⁷ Стойности на кръвната захар на гладно ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) или след хранене ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) са наблюдавани поне при един от случаите.

⁸ Повишаване честотата на дисфагия при кветиапин спрямо плацебо е наблюдавано само в клиничните проучвания при биполярна депресия.

⁹ $>7\%$ повишение на телесното тегло спрямо изходните стойности. Появява се предимно в началните седмици от лечението при възрастни.

¹⁰ Следните симптоми на отнемане са наблюдавани най-често по време на плацебо-контролирани проучвания с монотерапия: безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяност и раздразнителност. Честотата на тези реакции значително намалява 1 седмица след преустановяване на лечението.

¹¹ Триглицериди ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) при най-малко един от случаите.

¹² Холестерол ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) при най-малко един от случаите. Повишение на холестерола в LDL ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) е наблюдавано много често. Средната

RESTRICTED COMMERCIAL

- промяна при пациентите с подобно повишение е 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L) при кветиапин и 42,1 mg/dL ($\geq 1,08$ mmol/L) при плацебо.
- 13 Вижте текста по-долу.
- 14 Тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/L$ при най-малко един от случаите.
- 15 Въз основа на нежеланите реакции съобщавани по време на клиничните проучвания, повишението на креатин фосфокиназата в кръвта не е свързано с появата на невролептичен малигнен синдром.
- 16 Пролактинови нива (пациенти >18 годишна възраст): >20 $\mu\text{g/L}$ (>869,56 pmol/L) при мъже; >30 $\mu\text{g/L}$ (>1304,34 pmol/L) при жени по всяко време.
- 17 Може да доведе до припадане (прималвяване).

Случаи на удължаване на QT-интервала, камерна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и *torsades de pointes* са съобщавани при приложението на невролептици и се приемат като класови (характерни за групата) ефекти.

При краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания при шизофрения и биполарна мания, общата честота на екстрапирамидните симптоми е подобна с тази на плацебо (шизофрения: 7,8% при кветиапин и 8,0% при плацебо; биполарна мания: 11,2% при кветиапин и 11,4% при плацебо). При краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания при биполарна депресия, общата честота на екстрапирамидните симптоми е била 8,9% при кветиапин в сравнение с 3,8% при плацебо въпреки, че честотата на отделните нежелани реакции (напр. акатизия, екстрапирамидни нарушения, тремор, дискинезия, дистония, безпокойство, неволни мускулни съкращения, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) като цяло е ниска и не надвишава 4% при всяка от групите на лечение.

Лечението с кветиапин е свързано с незначително дозо-зависимо понижаване нивата на тиреоидните хормони, особено общия T_4 и T_4 . Понижението на общия и свободен T_4 е най-високо по време на първите две до четири седмици от лечението с кветиапин, без по-нататъшно понижаване в хода на продължителното лечение. При почти всички от случаите преустановяването на лечението с кветиапин е било свързано с обратно развитие на ефектите върху общия и свободен T_4 , независимо от продължителността на лечението. Подобно понижаване на общия T_3 и обратим T_3 е наблюдавано само при по-високи дози. Нивата на TBG остават непроменени и обикновено не се наблюдава реципрочно повишаване на TSH, без данни за причинен от кветиапин клинично значим хипотиреоидизъм.

4.9 Предозиране

Фатален изход е докладван по време на клинични проучвания след остро предозиране с 13,6 грама, както и по време на постмаркетинговия период при дози от порядъка на 6 грама кветиапин, приложен самостоятелно. Въпреки това, има данни за преживяване след остро предозиране с доза до 30 грама. В постмаркетинговия период са съобщавани много редки случаи на предозиране с кветиапин, приложен самостоятелно, довели до смърт или кома. В постмаркетинговия период са съобщавани и случаи на удължаване на QT-интервала при предозиране.

Пациентите с предшествашо тежко сърдечно-съдово заболяване може да са с повишен риск от ефектите на предозиране (вж. тжчка 4.4).

Като цяло, съобщаваните признаци и симптоми са тези в резултат на влошаване на известните фармакологични ефекти на лекарственото вещество, т.е сънливост и седация, тахикардия и хипотония.

Няма специфичен антидот на кветиапин. В случай на тежки признаци, трябва да се има предвид възможността за участието на множество лекарства, като се препоръчват интензивни грижи, включително установяване и поддържане на свободни дихателни пътища, осигуряване на адекватно подаване на кислород и вентилация, както и проследяване и поддържане на



RESTRICTED COMMERCIAL

сърдечно-съдовата система. Тъй като предотвратяването на абсорбцията в случай на предозиране не е проучено, трябва да се има предвид прилагането на стомашна промивка (след интубиране, в случай че пациента е в безсъзнание) и активен въглен, заедно с лаксатив.

Необходимо е внимателно медицинско наблюдение и проследяване до възстановяване на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици.

АТС код: N05A H04

Механизъм на действие

Кветиапин е атипичен антипсихотик. Кветиапин и активният метаболит в плазмата при човека N-дезалкил кветиапин взаимодействат с множество невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и N-дезалкил кветиапин показват афинитет към мозъчните серотонинови (5HT₂) и допаминови D₁-и D₂- рецептори. Предполага се, че тази комбинация от рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 5HT₂ в сравнение с D₂- рецепторите допринася за клиничните антипсихотични свойства и ниския екстрапирамиден нежелан ефект на кветиапин в сравнение с типичните антипсихотици. В допълнение, N-дезалкил кветиапин притежава висок афинитет към норепинефриновия транспортер (NET). Кветиапин и N-дезалкил кветиапин имат и висок афинитет към хистаминергичните и адренергични α₁ рецептори и по-нисък афинитет към адренергичните α₂ и 5HT_{1A} рецептори. Кветиапин няма значителен афинитет към холинергичните мускаринови и бензодиазепинови рецептори.

Фармакодинамични ефекти

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност, като рефлекс на избягване. Той също така блокира действието на допаминовите агонисти, определено поведенчески или електрофизиологично и повишава концентрациите на допаминовия метаболит, неврохимичен индекс на D₂-рецепторното блокиране.

При предклиничните тестове, предсказващи възможна поява на ЕПС, кветиапин се различава от стандартните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не предизвиква свръхчувствителност на допаминовите D₂-рецептори след продължително приложение. Кветиапин води само до слаба катаlepsия при приложението на дози ефективно блокиращи D₂-рецепторите. Кветиапин показва селективност към лимбичната система, като води до деполяризиращо блокиране на мезолимбичните, но не и на нигростриалните допамин-съдържащи неврони, при продължително (хронично) приложение. Кветиапин показва минимална склонност към развитие на дистония при халоперидол-сенсibiliзирани или при маймуни от рода *Cebus*, които не са приемали никога халоперидол, след еднократно или многократно приложение.

Степента в която N-дезалкил кветиапин метаболита подпомага фармакологичната активност на кветиапин при човека не е известна.

Клинична ефикасност

В три плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с шизофрения, приемащи различни дози кветиапин, не са установени различия между групите на лечение с кветиапин и плацебо по отношение на честотата на EPS (екстрапирамидни симптоми) или съпътстващото лечение с антихолинергични средства. Плацебо-контролирано проучване оценяващо фиксирани дози кветиапин в рамките на 75 до 750 mg/дневно не показва данни за повишаване честотата на EPS или съпътстващата употреба на антихолинергични средства.



RESTRICTED COMMERCIAL

В четири плацебо-контролирани клинични проучвания оценяващи дози на кветиапин до 800 mg/дневно при лечение на умерени до тежки манийни епизоди, две от които като монотерапия и две като допълващо лечение към литий или дивалпроекс, не са установени различия между групите на лечение с кветиапин и плацебо по отношение на честотата на EPS или съпътстващата употреба на антихолинергични средства.

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти в старческа възраст с психоза свързана с деменция, честотата на мозъчно-съдовите нежелани събития при 100 пациента годишно не е била по-висока при пациентите от групата на кветиапин в сравнение с тези от групата на плацебо.

При лечението на умерени до тежки манийни епизоди, кветиапин е показал по-голяма ефикасност спрямо плацебо за намаляване на манийните симптоми на седмица 3 и 12, в две проучвания като монотерапия. Няма данни от продължителни проучвания демонстриращи ефективността на кветиапин за предотвратяване на последващите епизоди на мания или депресия. Данните от комбинирането с дивалпроекс или литий при остри умерени до тежки манийни епизоди на 3-та и 6-та седмица са ограничени; въпреки това, комбинираното лечение е с добра поносимост. Данните показват адитивен ефект на 3-та седмица. Второто проучване не е показало адитивен ефект на 6-та седмица.

Средната доза кветиапин в последната седмица при отговорилите на лечението е била около 600 mg/дневно, като около 85% от отговорилите на лечението са приемали доза от 400 до 800 mg/дневно.

Клиничните проучвания показват, че кветиапин е ефективен при шизофрения и мания при приложение два пъти дневно въпреки, че кветиапин има време на полуживот от около 7 часа. Това се потвърждава допълнително и от данните от позитронно-емисионната томография (PET), която показва, че свързването на кветиапин с 5HT₂- и D₂-рецепторите продължава до 12 часа. Безопасността и ефикасността на дози над 800 mg/дневно не са оценени.

Дългосрочната ефикасност на кветиапин за предотвратяване рецидивите на шизофрения не е проверена в заслепени клинични проучвания. В отворените проучвания при пациенти с шизофрения, кветиапин ефективно поддържа клиничното подобрение при продължително лечение на пациенти, показали начален отговор на лечението, което предполага наличието на известна дългосрочна ефикасност.

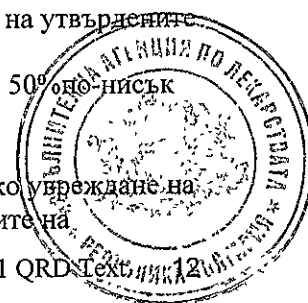
В плацебо-контролирани проучвания като монотерапия при пациенти с изходен брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/L$, честотата на поява на поне един случай с неутрофилен брой $<1,5 \times 10^9/L$, е била 1,72% при пациентите на лечение с кветиапин в сравнение с 0,73% при пациентите от групата на плацебо. При всички клинични проучвания (плацебо-контролирани, отворени, с активна контрола; пациенти с изходен брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/L$), честотата на поне един случай с неутрофилен брой $<0,5 \times 10^9/L$ е била 0,21% при пациентите на лечение с кветиапин и 0% при пациентите на плацебо, а честотата на $\geq 0,5 - <1,0 \times 10^9/L$ е била 0,75% при пациентите на лечение с кветиапин и 0,11% при тези от групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Кветиапин се абсорбира добре и се метаболизира в значителна степен при перорално приложение. Бионаличността на кветиапин не се повлиява значимо от приема на храна. Кветиапин е свързан с плазмените протеини около 83%. Равновесните пикови моларни концентрации на метаболита N-дезалкил кветиапин са 35% от тези на кветиапин. Времето на полуживот на кветиапин и N-дезалкил кветиапин е съответно около 7 и 12 часа.

Фармакокинетиката на кветиапин и N- дезалкил кветиапин е линейна в рамките на утвърдените дози. Няма различия в кинетиката на кветиапин при жени и мъже. Средният клирънс на кветиапин при пациенти в старческа възраст е около 30 до 50% от нормалния спрямо този наблюдаван при възрастни между 18 и 65 години.

Средният плазмен клирънс на кветиапин е намален с около 25% при хора с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс под $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), но стойностите на



RESTRICTED COMMERCIAL

креатинина при отделните индивиди остават в рамките на нормата. Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и на активния метаболит в човешката плазма N-дезалкил кветиапин, която се отделя в урината е <5%.

Кветиапин се метаболизира екстензивно в черния дроб, като на изходното съединение се падат по-малко от 5% непроменено лекарство в урината или фекалиите след приложението на радиобелязан кветиапин. Около 73% от радиоактивността се откриват в урината и 21% във фекалиите. Средният плазмен клирънс на кветиапин намалява с около 25% при лицата с известно чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин се метаболизира екстензивно в черния дроб, при пациентите с чернодробно увреждане се очаква повишение на плазмените нива. Може да е необходима промяна на дозата при тези пациенти (вж. точка 4.2).

In vitro проучванията показват, че CYP3A4 е основният ензим отговорен за цитохром P450-медириания метаболизъм на кветиапин. N-дезалкил кветиапин се образува и елиминира предимно с помощта на CYP3A4.

In vitro е установено е, че кветиапин и някои от неговите метаболити (включително N-дезалкил кветиапин) са слаби инхибитори на активността на човешките цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 ензими. *In vitro* инхибиране на CYP е наблюдавано само при концентрации около 5 до 50 пъти по-високи от тези при прилагането на дози вариращи от 300 до 800 mg/дневно при човека. Въз основа на тези *in vitro* резултати, е малко вероятно едновременното приложение на кветиапин с други лекарства да доведе до клинично значимо лекарствено инхибиране на цитохром P450-медириания метаболизъм на другото лекарство. Проучванията при животни са показали, че кветиапин може да индуцира ензимите от групата на цитохром P450. Въпреки това, при специфично проучване върху взаимодействията при пациенти с психоза не е наблюдавано повишение на активността на цитохром P450 след приложението на кветиапин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за генотоксичност от множеството проведени *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност. При лабораторни животни изложени на клинично значими експозиции са наблюдавани следните промени, които все още не са потвърдени в дългосрочни проучвания: при плъхове е наблюдавано пигментно натрупване в щитовидната жлеза; при маймуни от рода *Symomolgus* са наблюдавани хипертрофия на фоликуларните клетки на щитовидната жлеза, понижени нива на плазмените нива на T₃, понижени на концентрацията на хемоглобина и понижени на броя на червените и бели кръвни клетки; при кучета е наблюдавано помътняване на лещата и катаракта.

Имайки предвид тези данни, ползите от лечението с кветиапин трябва да бъдат съпоставени спрямо рисковете за безопасността на пациента.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Повидон К30

Микрокристална целулоза

Калциев хидроген фосфат дихидрат

Натриево нишестен гликолат Тип С

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Ketiap 25 mg

Quetiapine 25/100/150/200/ 300mg Film-coated tablets, UK/H/2070/01-05/DC, EoP-Module 1 QRD Text

/29



RESTRICTED COMMERCIAL

Опадрей II Розов 33G34413:
Хипромелоза 6 сР (2910) (E464)
Титанов диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Макрогол 3350
Триацетин
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)

Ketiap 100 mg

Опадрей II Жълт 33G32578:
Хипромелоза 6 сР (2910) (E464)
Титанов диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Макрогол 3350
Триацетин
Жълт железен оксид (E172)

Ketiap 150 mg

Опадрей II Жълт 33G32605:
Хипромелоза 6 сР (2910) (E464)
Титанов диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Макрогол 3350
Триацетин
Жълт железен оксид (E172)

Ketiap 200 mg и 300 mg

Опадрей II Бял 33G28523:
Хипромелоза 6 сР (2910) (E464)
Титанов диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Макрогол 3350
Триацетин.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от PVC/алуминий, опаковани в картонени кутии. Всеки блистер съдържа 10 таблетки
Quetiapine 25/100/150/200/ 300mg Film-coated tablets, UK/H/2070/01-05/DC, EoP-Module 1 QRD Text - 14
/29



RESTRICTED COMMERCIAL

Ketiap 25 mg: 30 филмирани таблетки.

Ketiap 100 mg: 60 или 90 филмирани таблетки.

Ketiap 150 mg: 60 или 90 филмирани таблетки.

Ketiap 200 mg: 60 или 90 филмирани таблетки.

Ketiap 300 mg: 60 или 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA

19 Pelplińska Street

83-200 Starogard Gdański

Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

