

1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

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

### ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20100174

Разрешение № 7-9057 / 16.03.2010

Одобрение № /

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества: лактоза монохидрат.

	25 mg	100 mg	150 mg	200 mg	300 mg
лактоза					
монохидрат	4,50 mg	18,00 mg	27,00 mg	36,00 mg	54,00 mg

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Таблетките от 25 mg са кръгли, бледочервени филмирани таблетки със скосени ръбове.

Таблетките от 100 mg са кръгли, жълто-кафяви филмирани таблетки.

Таблетките от 150 mg са кръгли, бели филмирани таблетки със скосени ръбове.

Таблетките от 200 mg са кръгли, бели филмирани таблетки.

Таблетките от 300 mg са подобни на капсула, бели филмирани таблетки.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на шизофрения.

Лечение на умерено тежки до тежки манийни епизоди. Не е доказано, че кветиапин предпазва от рецидиви на манийни или депресивни епизоди (виж раздел 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Квентиакс трябва да се предписва два пъти дневно с или без храна.

Възрастни:

SmPCPII004964/2

24.04.2009 – Updated: 15.10.2009

Page 1 of 12

1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

За лечение на шизофрения общата дневна доза през първите четири дни от лечението на шизофрения е 50 mg през първия ден, 100 mg през втория ден, 200 mg през третия ден и 300 mg през четвъртия ден от лечението.

След четвъртия ден дозата трябва да се титрира до обичайната ефективна доза от порядъка на 300 – 450 mg/дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на индивидуалния пациент към лекарствения продукт, дневната доза може да бъде пригодена в границите на 150 – 750 mg/дневно.

За лечение на манийни епизоди при биполарно разстройство общата дневна доза през първите четири дни от лечението е 100 mg през първия ден, 200 mg през втория ден, 300 mg през третия ден и 400 mg през четвъртия ден.

Последващо коригиране до максимум 800 mg/дневно до шестия ден трябва да става чрез увеличение на дозата с не повече от 200 mg дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на индивидуалните пациенти към лекарството, дозата може да се коригира до 200 – 800 mg/дневно. Обичайната ефективна доза е в границите на 400 – 800 mg/дневно.

#### **Приложение при пациенти в старческа възраст:**

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

#### **Деца и юноши:**

Сигурността и ефективността на Квентиакс не е оценявана при деца и юноши.

#### **Бъбречно увреждане:**

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

#### **Чернодробно увреждане:**

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

При пациентите с чернодробно увреждане, лечението трябва да започне с 25 mg/дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта, дозата трябва да се повишава дневно с 25 – 50 mg/дневно до достигане на ефективната доза.

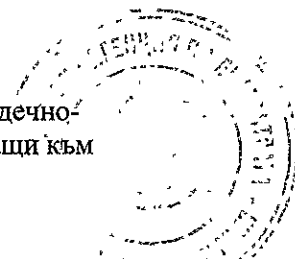
### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Едновременното приложение на цитохром P450 3A4 инхибитори, каквито са HIV-протеазните инхибитори, азолови антимикотици, еритромицин, кларитромицин и нефазодон е противопоказано. (Виж точка 4.5).

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

#### **Сърдечно-съдови заболявания**

Квентиакс трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдово заболяване или други състояния предразполагащи към хипотония.



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

Кветиарин може да предизвика ортостатична хипотония, особено по време на началния период на титриране на дозата. Ако това се случи, трябва да се понижи дозата или постепенно дозата да се титрира.

### **Гърчове**

При контролирани клинични проучвания не е имало разлика в честотата на поява на гърчове при пациенти лекувани с кветиапин или тези на плацебо. Както всички останали антипсихотични средства се препоръчва повишено внимание при лечението на пациенти, с анамнеза за гърчове.

### **Екстрапирамидални симптоми (ЕПС)**

При контролирани клинични проучвания рискът от екстрапирамидни симптоми при използване в препоръчителния дозов диапазон не беше по различен от този при плацебо.

### **Късни дискинезии**

При появата на признаци или симптоми на късни дискинезии, трябва да си обмисли понижаване на дозата или преустановяване на лечението с Квентиакс (виж точка 4.8).

### **Невролептичен малигнен синдром**

Невролептичният малигнен синдром се свързва с лечението с антипсихотични лекарства, включително и с кветиапин. (виж точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променен психичен статус, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност и повишена креатинин фосфокиназа.

В такъв случай, лечението с Квентиакс трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

### **Взаимодействия**

Виж също точка 4.5.

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

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

### **Хипергликемия**

Хипергликемия или екзацербация на предхождащ диабет са съобщавани в много редки случаи по време на лечението с кветиапин. Препоръчва се подходящо клинично мониториране при пациенти с диабет и при пациенти с рискови фактори за развитие на диабетес мелитус (виж точка 4.8).

### **Удължаване на QT интервала**

При клинични проучвания и при приложение съгласно кратката характеристика на продукта, приложението на кветиапин не е било свързано с удължаване на абсолютните QT-интервали. Въпреки това удължаване на QT-интервала е било наблюдавано при предозиране (виж точка 4.9). Както при всички други антипсихотични средства, необходимо е повишено внимание при предписването на Квентиакс в комбинация с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала (виж точка 4.5). Такова повишено внимание е важно най-вече при приложение при пациенти в старческа възраст, при пациенти с вродено удължаване на QT

1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

интервала, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия.

#### Реакции на внезапно прекъсване

Симптомите на реакциите на внезапното прекъсване включват гадене, повръщане и безсъние и са описани много рядко след внезапно спиране на високи дози на антипсихотичните средства. Могат отново да се появят психотичните симптоми и има съобщения за заболявания, свързани с внезапно и неконтролируеми движения (такива като акатизия, дистония или дискинезия). Затова се препоръчва постепенно отнемане.

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

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

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

При мета-анализ на атипични антипсихотични лекарства, е докладвано, че при пациентите в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, съществува повишен 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; диапазон: 56-99 години) рискът от смъртност при лекуваните с кветиапин пациенти е бил 5,5% срещу 3,2% при плацебо групата. Пациентите в тези проучвания са умрели поради различни причини, които са били очаквани за тази популация. Тези данни не установяват причинна взаимовръзка между лечението с кветиапин и смъртта при пациенти в напреднала възраст с деменция.

#### Допълнителна информация

Има ограничена информация за едновременното приложение на кветиапин и валпроат или литий при лечението на умерено тежки и тежки манийни епизоди, въпреки че комбинираната терапия е била добре понасяна. (виж точка 4.8 и 5.1). Данните показват адитивен ефект през седмица 3 от лечението. Друго проучване не показва адитивен ефект след шест седмично лечение. Няма информация за комбинирана терапия за повече от 6 седмици.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с вродена галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит и глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

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

Цитохром P450 (CYP) 3A4 е първично отговорен за цитохром P450-медириания метаболизъм на кветиапин. В проучване, при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин с кетоназол (CYP 3A4 инхибитор) е довело до 5- до 8-кратно повишение на AUC нивата на кветиапин. По тази причина, едновременното приложение на кветиапин със силни CYP-3A4 инхибитори е противопоказано. Не се препоръчва и приемането на кветиапин едновременно със сок от грейпфрут.

1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

При фармакокинетично проучване с многократно дозиране е наблюдавано, че предписването на карбамазепин (известен индуктор на чернодробни ензими) по време на лечение с кветиапин значително повишава клирънса на кветиапин. Това увеличение на клирънса е намалило експозицията на кветиапин (измерена като AUC) до средно 13% в сравнение с тази при прилагане само на кветиапин. В резултат на това взаимодействие може да възникне понижаване на плазмените концентрации, което да се отрази върху ефикасността на лечението с Квентиакс.

Едновременното приложение на кветиапин и фенитоин (друг микросомален ензимен индуктор) причинява повишаване на клирънса на кветиапин с приблизително 450%.

Лечението с Квентиакс при пациенти, които получават чернодробни ензимни индуктори, трябва да става след внимателна преценка на съотношението полза от лечението с Квентиакс срещу риска от преустановяване на лечението с чернодробния ензимен индуктор. Важно е всяка промяна на чернодробния ензимен индуктор да става постепенно. При необходимост, чернодробния ензимен индуктор трябва да бъде заменен с не-индуктор (напр. натриев валпроат) (виж също точка 4.4).

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

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

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

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

Фармакокинетиката на натриевия валпроат и кветиапин не се променят в клинично значима степен когато се приемат в комбинация.

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

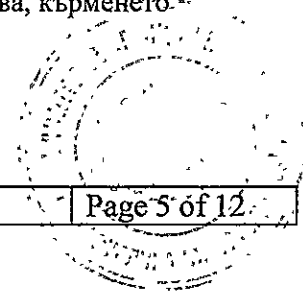
Препоръчва се повишено внимание при едновременно лечение с други лекарствени продукти, които могат да удължат QT-интервал. Препоръчва се повишено внимание, когато кветиапин се прилага едновременно с други лекарствени продукти, които могат да причинят електролитни нарушения напр. тиазидни диуретици (хипокалиемия), тъй като те увеличават риска от злокачествени аритмии.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Сигурността и безопасността на кветиапин при човека по време на бременност не са проучвани. Проучванията при животни не са показали увреждащи ефекти. Възможните ефекти върху очите на ембриона не са проучени. По тази причина, Квентиакс трябва да се прилага по време на бременност само когато ползата за майката превишава, потенциалния риск за плода. Наблюдавани са симптоми на отнемането в случаи, когато кветиапин е бил прилаган по време на бременност.

Степента на екскреция на кветиапин в човешкото мляко не е известна. Поради това, кърменето трябва да се преустанови по време на приема на Квентиакс.

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



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

Имайки предвид първичните ефекти на кветиапин върху централната нервна система, той може да повлияе върху дейностите, които изискват психична концентрация. По тази причина, пациентите трябва да избягват шофирането или работата с машини до изясняване на индивидуалната им чувствителност.

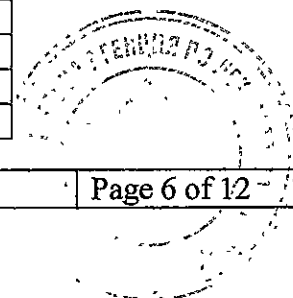
#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани реакции съобщавани при приложение на кветиапин са: сънливост, световъртеж, сухота в устата, лека астения, констипация, тахикардия, ортостатична хипотония и диспепсия.

Както и при другите антипсихотици, лечението с кветиапин може да се съпровожда със покачване на телго, синкоп, невролиптичен малигнен синдром, левкопения, неутропения и периферни отоци.

Честотата на нежеланите реакции са представени както следва: много чести (> 1/10), чести (≥ 1/100 и < 1/10), нечести (≥ 1/1000 и < 1/100), редки (≥ 1/10 000 и < 1/1000), много редки (< 1/10 000). Във всяка група, нежеланите реакции са подредени в посока на отслабване на сериозността им.

<b>Проучвания</b>	
Чести:	покачване на телго, увеличение на серумните трансминази (ALT или AST) <sup>4</sup>
нечести:	увеличения на гама-GT <sup>4</sup> , увеличение (non-fasting) на нивата на серумните триглицериди, увеличение на общия холестерол.
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Чести:	Тахикардия <sup>5</sup>
Редки:	Удължаване на QT-интервала <sup>8</sup> , камерни аритмии (камерно мъждене, камерна тахикардия) <sup>8</sup> , внезапна необяснима смърт <sup>8</sup> , сърдечен арест <sup>8</sup> , Torsade за Pointes <sup>8</sup>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Чести:	левкопения <sup>3</sup>
нечести:	Еозинофилия
Много редки:	неутропения <sup>3</sup>
<b>нарушения на нервната система</b>	
много чести:	замаяност <sup>5</sup> , сомнолентност <sup>2</sup> , главоболие
Чести:	синкоп <sup>3</sup>
нечести:	гърчове <sup>1</sup>
Много редки:	късна дискинезия <sup>7</sup>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Чести:	ринит
<b>Гастроинтестинални нарушения</b>	
Чести:	сухота в устата, констипация, диспепсия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Много редки:	Ангиоедем <sup>7</sup> , синдром на Stevens-Johnson <sup>7</sup>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Много редки:	хипергликемия <sup>1,6,7</sup> , диабетус мелитус <sup>1,6,7</sup>
<b>Съдови нарушения</b>	
Чести:	Ортостатична хипотония <sup>5</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Чести:	лека астения, периферен едем



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

редки:	злокачествен невролептичен синдром
<b>Нарушения на имунната система</b>	
нечести:	свръхчувствителност
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	
редки:	жълтеница <sup>7</sup>
Много редки:	хепатит <sup>7</sup>
<b>Нарушения на репродуктивната система и гърдите</b>	
редки:	приапизъм

1. виж точка 4.4.

- Сомнолентност може да се появи през първите две седмици на лечението и обикновено изчезва при продължаване на лечението с кветиапин.
- Не са наблюдавани случаи на продължителна тежка неутропения или агранулоцитоза по време на контролирани клинични проучвания с кветиапин. По време на пост-маркетингово проследяване е наблюдавано отзвучаване на левкопенията и/или неутропенията при преустановяване на лечението с кветиапин. Възможни рискови фактори за левкопения и/или неутропенията са съществуващите преди това ниски нива на белите кръвни клетки и анамнеза за лекарство-индуцирана левкопения и/или неутропения.
- При някои пациенти, получаващи кветиапин, се наблюдава асимптоматично повишаване нивото на серумната трансаминаза (ALT, AST) или гама-GT нивата. Това повишение обикновено е било обратимо при продължаване на лечението с кветиапин.
- Както при други антипсихотици с адренергична алфа1 рецепторна блокираща активност, кветиапин може да предизвика ортостатична хипотония свързана със замайване, тахикардия и при някои пациенти - синкоп, най-вече при първоначално приемане на дозата. (виж точка 4.4.).
- Хипергликемия или екзацербация на диабета е наблюдаван при много редки случаи.
- Изчисляването на честотата на нежелани реакции се основава на пост-маркетинговите данни.
- Тези ефекти са характерни за класа невролептици.

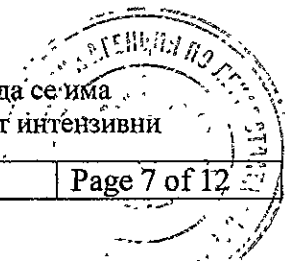
Употребата на кветиапин се свързва със слабо дозо-зависимо намаление на нивата на тироидните хормони, основно на общия T4 и свободните T4 нива. Понижението на общия T4 и свободния T4 е максимално през първите две до четири седмици от лечението без понататъшно снижаване при продължително лечение. В почти всички случаи прекратяването на лечението с кветиапин е било свързано с обратно развитие на ефектите върху общия T4 и свободния T4, независимо от продължителността на лечението. По-малки понижения на нивата на общия T3 и обратим T3 (rT3) са наблюдавани само при високи дози. Нивата на тироксин-свързания глобулин (TBG) не са се променяли и не са наблюдавани реципрочни повишения концентрацията на тиротропина (тироидстимулиращия хормон, TSH). Няма данни кветиапин да причинява клинично значим хипотироидизъм.

#### 4.9 Предозиране

Има ограничен опит от клинични проучвания при предозиране с кветиапин. Оценяващи дози кветиапин до 20 g са били приемани без фатални последици и пациентите са се възстановили напълно. При пост-маркетинговите проучвания са наблюдавани много малко случаи на самостоятелно предозиране с кветиапин, които да водят до смърт или кома или удължаване на QT-интервала.

Най-общо, признаците са резултат от засилване на познатите фармакологични ефекти на лекарствения продукт, т.е. замайване, седация, тахикардия и хипотония.

Няма специфичен антидот на кветиапин. В случаи на тежка интоксикация, трябва да се има предвид възможността за участие на много лекарствени продукти и се препоръчват интензивни



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

грижи като: поддържане на дихателните пътища на пациента, осигуряване на адекватно подаване на кислород и вентилация, както и мониториране и поддържане на сърдечно-съдовата система. Тъй като намаляването на абсорбцията при предозиране не е проучено, трябва да се има предвид прилагането на стомашна промивка (след интубация на пациенти, които са в безсъзнание) и приемане на активен въглен едновременно с лаксатив. Внимателното лекарско наблюдение и проследяване трябва да продължи до възстановяването на пациента.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диазепини, оксазепини и тиазепини, АТС код: N05AH04.

#### Механизъм на действие:

Кветиапин е атипичен лекарствен продукт, който взаимодейства с широк спектър невротрансмиторни рецептори. Кветиапин има афинитет към серотониновите (5-HT<sub>2</sub>) и допаминовите D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецептори в мозъка. Кветиапин има по-висок афинитет към серотониновите (5-HT<sub>2</sub>) рецептори отколкото към допаминовите D<sub>2</sub>-рецептори, което допринася за антипсихотичната характеристика на кветиапин и за неговата по-слаба възможност да причинява екстрапирамидни нежелани реакции (ЕПНР). Кветиапин притежава също така и висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните α<sub>1</sub>-рецептори, с по-слаб афинитет към адренергичните α<sub>2</sub>-рецептори, но без забележим афинитет към холинергичните мускаринови или бензодиазепинови рецептори.

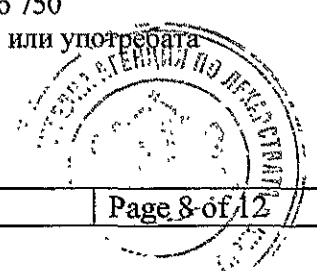
Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност като условно-рефлекторно избягване. Действа противоположно на ефектите на допаминовите агонисти, измервани поведенчески и неврофизиологично, и повишава метаболитните концентрации на допамина, неврохимичен индекс на D<sub>2</sub>-рецепторно блокиране.

#### Фармакодинамични свойства:

При предклиничните проучвания за предсказване на ЕПС, кветиапин е показал профил, различен от традиционните антипсихотици. Кветиапин не повишава чувствителността на допаминовите D<sub>2</sub>-рецептори дори след продължително лечение. Кветиапин предизвиква само слаба катаlepsия в дози, ефективно блокиращи допаминовите D<sub>2</sub>-рецептори. Кветиапин притежава селективно действие върху лимбичната система като блокира деполяризацията на мезолимбичните, но не и на нитростриатусните допаминсъдържащи неврони след продължително лечение. Кветиапин показва слаба способност за предизвикване на дистония при пациенти, чувствителни на халоперидол или при нетитрирани Sebus-маймуни след кратко или продължително лечение. Резултатите от тези проучвания предполага, че кветиапин има много слаб потенциал за ЕПС. Предполага се, че лекарствените продукти, които генерират по-малко ЕПС също така причиняват по-рядко късна дискинезия (виж точка 4.8).

#### Клинична ефективност:

Резултатите от три плацебо-контролирани клинични проучвания, при прилагане на вариращи дози кветиапин, при лечение на пациенти с шизофрения, не показват разлика между кветиапин и плацебо по отношение на увеличение на ЕПС или придружаващо лечение с антихолинергични средства. Резултатите от плацебо-контролирано клинично проучване с фиксирани дози, при което са прилагани дози кветиапин от порядъка на от 75 до 750 mg/дневно, не показва разлика между кветиапин и плацебо при случаите на ЕПС или употребата на съпровождащи антихолинергични средства.





1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

В четири плацебо-контролирани клинични проучвания, при които са оценявани дози на кветиапин до 800 mg/дневно при лечение на средни до тежки манийни епизоди (две от които като монотерапия и две като допълнителна терапия към литий или валпроат), като не са показали разлика между кветиапин и групата, получавала плацебо по отношение на ЕПС или едновременна употреба на антихолиннергици.

Липсата на способност за индуциране на ЕПС се смята за характеристика на атипичните антипсихотици.

За разлика от много други атипични антипсихотици, кветиапин не предизвиква постоянно повишение на нивата на пролактин, което е една от характеристиките на атипичните антипсихотични средства. При плацебо-контролирано проучване с многократно прилагане на фиксирани дози при лечение на пациенти с шизофрения не е показало разлика в нивата на пролактин между кветиапин (в препоръчаните дозови граници) и плацебо.

При две клинични проучвания, кветиапин е прилаган като монотерапия и е показал по-висока ефикасност, отколкото плацебо при понижаване на манийните симптоми при пациенти с средно тежки до тежки манийни епизоди. Измерванията са правени след третата и 12 -та седмица от периода на лечението. Няма данни от дългосрочни проучвания, показващи ефективността на кветиапин при предотвратяване на последващи манийни или депресивни симптоми. Има само ограничени данни за едновременното приложение на кветиапин и валпроат или литий след третата или шестата седмица от лечението при лечение на средно тежки до тежки манийни епизоди. Както и да е, едновременното приложение е показало добра поносимост. Резултатите от тези три проучвания са показали адитивен ефект през третата седмица от лечението. Друго проучване не показва адитивен ефект по време на шестата седмица от лечението. Няма данни за едновременното приложение на кветиапин и валпроат или литий след шестата седмица. Средната доза на кветиапин в последната седмица при отговорилите на лечението пациенти е била 600 mg/дневно и приблизително 85% от тези пациенти са получавали дневни дози от 400 до 800 mg.

Резултатите от клиничните проучвания показват, че кветиапин е ефективен когато се дава двукратно дневно, независимо от това, че кветиапин има фармакокинетичен полуживот приблизително седем часа. Това се потвърждава и от данните от позитронно-емисионната томография (ПЕТ), която показва ефектите на кветиапин върху 5-HT<sub>2</sub>-и D<sub>2</sub>-рецептори за 12 часа. Ефикасността и сигурността на дози над 800 mg/дневно не са оценявани.

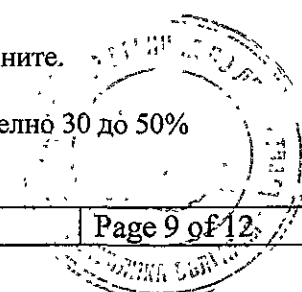
Дългосрочната ефикасност на кветиапин за предотвратяване на рецидивите на заболяването не е била проверявана в слепи клинични проучвания. Открити проучвания при пациенти с шизофрения са показали, че кветиапин поддържа клиничното подобрене при продължаване на лечението при пациенти, които са показали първоначален терапевтичен отговор. Това показва продължителна ефективност на кветиапин.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Кветиапин се резорбира добре и се метаболизира в голяма степен след перорално приложение. По принцип плазмените метаболити при хората нямат значителна фармакологична активност. Бионаличността не се повлиява значително от приемането на храна. Елиминационният полуживот на кветиапин е приблизително 7 часа. Кветиапин се свързва приблизително 83% с плазмените протеини.

Фармакокинетиката на кветиапин е линейна и не се различава при мъжете и жените.

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



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

Средният плазмен клирънс на кветиапин се намалява приблизително с 25% при лица с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), но отделните стойности на клирънса са в референтните граници на нормални лица.

Кветиапин се метаболизира значително в черния дроб като на изходното съединение се падат по малко от 5% от непроменения лекарствен материал в урината или фекалиите след приложение на радиобелязан кветиапин. Приблизително 73% от радиоактивността се екскретира в урината и 21% с фекалиите. Средният плазмен клирънс на кветиапин се редуцира приблизително 25% при лица с чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Поради екстензивното метаболизиране на кветиапин в черния дроб, могат да се очакват по-високи плазмени нива при пациенти с чернодробно увреждане. При такива пациенти може да се наложи коригиране на дневната дозировка (виж точка 4.2.).

*In vitro* проучванията са установили, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин.

Установено е, че кветиапин и някои от неговите метаболити са слаби инхибитори на човешките цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, но само в концентрации поне 10- до 50-пъти по-високи от тези, наблюдавани при обичайните ефективни дози, използвани при хората, 300 до 450 mg/дневно. Въз основа на тези *in vitro* резултати, малко вероятно е едновременното приложение на кветиапин с други лекарства да доведе до клинично значимо лекарствено инхибиране на цитохром P450 медирания метаболизъм на другия лекарствен продукт. Проучванията при животни показват, че кветиапин може да индуцира P450 ензимите. Въпреки това, в проучване на специфични лекарствени взаимодействия при психотични пациенти показва, че няма повишаване на активността на цитохром P450 след прием на кветиапин.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Продължителното приложение на кветиапин се свързва с предвидими ефекти върху централната нервна система при плъхове, кучета и маймуни като нивата на излагане са били подобни или по-големи от клиничните. При мишки, плъхове и маймуни са наблюдавани обратими морфологични и функционални ефекти върху черния дроб с последващо повишение на чернодробните ензими. При плъхове и маймуни са наблюдавани хипертрофия на тироидните фоликуларни клетки и едновременно понижаване на плазмените нива на T<sub>3</sub>. Наблюдавано е намаляване на концентрацията на хемоглобина и намаляване на броя на червените и били кръвни клетки при маймуните *Synomolgus*. Пигментирането на някои тъкани, основно на тироидната жлеза, не е свързано с каквито и да било морфологични или функционални ефекти и не е изяснено как това се отнася към рисковете за хората. Развитие на постериорна триангуларна катаракта е било наблюдавано при кучета след инхибиране на биосинтезата на холестерол в лещите. При маймуните *Synomolgus* и при гризачи не е наблюдавано развитие на катаракта, обаче при женски маймуни са наблюдавани оцветяване на лещите в червено при приложение на дози превишаващи 5,5 пъти максималните дози при човека. Проследяването по време на клиничните проучвания не са показали връзка с лекарството на засягане на корнеята при хората.

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

При проучванията за канцерогенност, случаите на аденокарцином на гърдата и вторична продължителна хиперпролактинемия са били по-чести при женски плъхове подложени на нива на излагане подобни или по-високи от клиничните.

При мъжки плъхове и мишки е имало повишение на тироидните фоликуларно клетъчни свързани с известни специфични за гризачите механизми в резултат на повишен чернодробен тироиден клирънс.

1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

Кветиапин няма тератогенен ефект при плъхове и зайци в дози съответстващи съответно на 0,3-2,4 и 0,6-2,4 пъти от максималната доза при човека

Възможните нежелани реакции не са наблюдавани при клиничните проучвания, но са се проявили при животни, подложени на третиране на нива подобни или по-високи от клиничните като възможния риск за хората е неизвестен.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Ядро на таблетката:

Лактоза монохидрат  
Калциев хидроген фосфат, дихидрат  
Микрокристална целулоза (E460)  
Повидон  
Царевичен натриев гликолат (тип А)  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

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

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на годност

2 години.

#### HDPE таблетен контейнер:

Срокът на годност след първо отваряне е 3 месеца.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия за съхранение.

### 6.5 Данни за опаковката

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

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



1.3.1	Quetiapine hemifumarate
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

Всеки неизползван продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с изискванията на местното законодателство.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

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

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

Дата на първо разрешаване за употреба:

Дата на последно подновяване на РУ:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

