

ДАТА... 11 - 4939/21.05.09

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

QUETIAPINE INVENT FARMA 25 mg film-coated tablets
КВЕТИАПИН ИНВЕНТ ФАРМА 25 mg филмирани таблетки

QUETIAPINE INVENT FARMA 100 mg film-coated tablets
КВЕТИАПИН ИНВЕНТ ФАРМА 100 mg филмирани таблетки

QUETIAPINE INVENT FARMA 200 mg film-coated tablets
КВЕТИАПИН ИНВЕНТ ФАРМА 200 mg филмирани таблетки

QUETIAPINE INVENT FARMA 300 mg film-coated tablets
КВЕТИАПИН ИНВЕНТ ФАРМА 300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Quetiapine Invent Farma 25 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg кветиапин (като кветиапин хемифумарат).

Помощно вещество: 15,363 mg безводна лактоза във филмирана таблетка.

Quetiapine Invent Farma 100 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg кветиапин (като кветиапин хемифумарат).

Помощно вещество: 61,482 mg безводна лактоза във филмирана таблетка.

Quetiapine Invent Farma 200 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg кветиапин (като кветиапин хемифумарат).

Помощно вещество: 122,975 mg безводна лактоза във филмирана таблетка.

Quetiapine Invent Farma 300 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg кветиапин (като кветиапин хемифумарат).

Помощно вещество: 184,467 mg безводна лактоза във филмирана таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Таблетките Quetiapine Invent Farma от 25 mg са кръгли и розови.

Таблетките Quetiapine Invent Farma от 100 mg са кръгли и жълти.

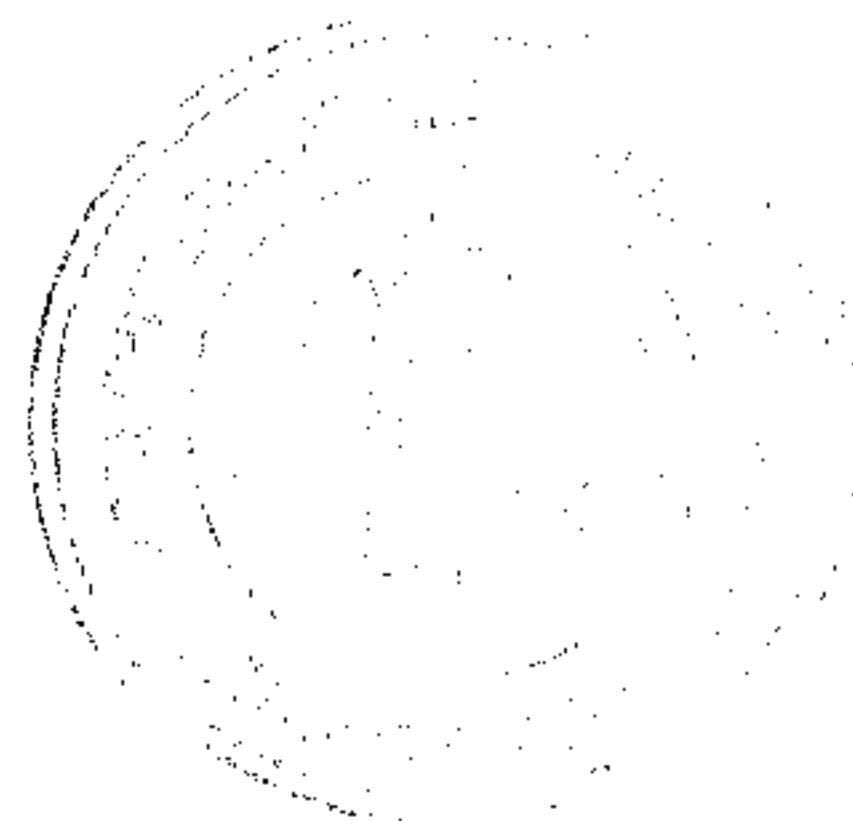
Таблетките Quetiapine Invent Farma от 200 mg са кръгли и бели.

Таблетките Quetiapine Invent Farma от 300 mg са продълговати и бели.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на шизофрения.



Лечение на умерени до тежки манийни епизоди. Не е доказано, че Quetiapine Invent Farma предотвратява рецидивите на манийни или депресивни епизоди (вижте точка 5.1).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Quetiapine Invent Farma трябва да се приема два пъти дневно, със или без храна.

Възрастни:

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

След четвъртия ден трябва да се дава обичайната ефективна доза от 300-450 mg дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимост на всеки отделен пациент, дозата може да се коригира в рамките на 150-750 mg дневно.

За лечение на манийни епизоди при биполарно разстройство, в първите четири дни от лечението общата дневна доза е 100 mg (1-ви ден), 200 mg (2-ри ден), 300 mg (3-ти ден) и 400 mg (4-ти ден). Последващо коригиране на дозировката, до 800 mg дневно в 6-ти ден, трябва да се прави с не повече от 200 mg на ден.

Дозата може да се коригира според клиничния отговор и поносимост на всеки пациент в рамките на 200-800 mg дневно. Обичайната ефективна доза е в диапазон 400-800 mg на ден.

Поддържащо лечение:

Въпреки, че все още не са налице данни, отговарящи на въпроса колко дълго може да се дава кветиапин на пациенти с шизофрения, ефективността на поддържащото лечение е добре доказана за много други антипсихотични лекарства.

Следователно, препоръчва се пациентите да продължат лечението си с кветиапин; удачно е да се прилага най-ниската доза, нужна за поддържането им в ремисия.

Състоянието на пациентите трябва да се преценява периодично с цел определяне дали се нуждаят от поддържащо лечение или не.

Повторно започване на прекратено лечение при пациенти, които преди това са използвали кветиапин: За такива случаи също няма данни. Ако приемът на кветиапин трябва да се започне отново при пациенти, които са се лекували с продукта и са прекратили употребата му, препоръчително е да се действа по следния начин: когато отново се започва лечение при пациенти, които са имали период без кветиапин, по-кратък от една седмица, лечението може да се продължи с дозата, използвана при поддържащото лечение. Когато отново се започва лечение при пациенти, които са били без кветиапин за период, по-дълъг една седмица, трябва да се следва схемата за първоначално титриране до достигане на ефективната доза според клиничния отговор на пациента.

Преминаване от други антипсихотици към кветиапин:

Няма налични данни конкретно за пациенти, преминаващи от други антипсихотични лекарства към кветиапин, както и за едновременно приемане на кветиапин и други антипсихотици.

Докато при някои пациенти с шизофрения може да е приемливо рязкото прекратяване на приема на предишното антипсихотично лекарство, за мнозинството от тях може да е най-подходящо по-степенно спиране. Във всички случаи, когато преминаването от един медикамент към друг налага едновременно приемане на двата антипсихотика, периодът на припокриване трябва да е възможно най-кратък.

Когато пациенти с шизофрения преминават от депо-форми на антипсихотици към кветиапин, ако е медицински приемливо, лечението с кветиапин трябва да започне в момента на следващото насрочено инжектиране на депо продукта. Нуждата от продължаване на приема на лекарствен

продукт по повод на екстрапирамидните странични ефекти на предишното депо антипсихотично лечение, трябва да се оценява периодично.

Подобно на описаното за пациенти в старческа възраст, препоръчително е титрирането на дозите да е по-бавно и терапевтичните дози да са по-малки при пациенти, които са изтощени или имат предразположеност към хипотонични реакции.

Пациенти в старческа възраст:

Quetiapine Invent Farma трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст, особено в началния период на лечение. Може да се наложи дозата да се титрира по-бавно и да се прилага по-ниска дневна терапевтична доза от тази, която се използва при по-млади пациенти, в зависимост от клиничния отговор и поносимост на пациента. Средната скорост на плазмен клирънс на кветиапин е намалена с 30-50% при лица в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти.

Деца и юноши:

Липсва опит с лекарствения продукт при деца и юноши. Вижте точки 4.4 и 5.2.

Бъбречно увреждане:

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

Чернодробно увреждане:

Кветиапин се метаболизира значително в черния дроб; поради това Quetiapine Invent Farma трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни чернодробни увреждания, особено през началния период на лечението. При пациенти с известно чернодробно увреждане лечението трябва да се започва с 25 mg дневно. Дозата трябва да се увеличава всеки ден с по 25-50 mg до достигане на ефективна доза според клиничния отговор и поносимостта на всеки пациент.

4.3. Противопоказания

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

Противопоказано е едновременно прилагане на инхибитори на цитохром P450 3A4, като например HIV-протеазни инхибитори, азолни антимиотици, еритромицин, кларитромицин и нефазодон. Вижте също точка 4.5.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сърдечно-съдови заболявания:

Quetiapine Invent Farma трябва да се прилага внимателно при пациенти с известно сърдечно-съдово или мозъчно-съдово заболяване или с други състояния, предразполагащи към хипотония. Кветиапин може да предизвика ортостатична хипотония, особено през периода на първоначално титриране на дозата. Ето защо, ако това се случи, трябва да се помисли за намаляване на дозата или за постепенно титриране. В клинични проучвания кветиапин не е бил свързан с персистиращо удължаване на QT интервала. Въпреки това, както при другите антипсихотици, кветиапин трябва да се предписва внимателно, когато е в комбинация с други лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала, особено при пациенти в старческа възраст.

Припадъци:

В контролирани клинични проучвания не е имало разлика в честотата на поява на припадъци при пациенти, лекувани с кветиапин или с плацебо. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за припадъци.

Екстрапирамидни симптоми:

В контролирани клинични проучвания не е имало разлика в честотата на екстрапирамидните симптоми в рамките на терапевтичния дозов диапазон.

Късна дискинезия:

Ако се появят признаци или симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на приема на Quetiapine Invent Farma (вижте точка 4.8).

Невролептичен малигнен синдром:

Невролептичният малигнен синдром е бил свързан с лечение с антипсихотични лекарства, включително с кветиапин (вижте точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променено психично състояние, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност и повишена креатинин фосфокиназа. Ако това се случи, лечението с Quetiapine Invent Farma трябва да се прекрати и да се приложи подходящо поддържащо лечение.

Остри реакции на отнемане:

Остри симптоми на отнемане, включително гадене, повръщане и безсъние, са описвани в много редки случаи след рязко прекратяване на приема на високи дози от вещества с антипсихотична активност. Може да се получи също и рецидив на психотичните симптоми, а има и съобщения за поява на неволеви двигателни нарушения (като акатизия, дистония и дискинезия). Поради това е препоръчително постепенно спиране на лечението.

Тежка неутропения

В клинични проучвания на кветиапин е имало съобщения за нечести случаи на тежка неутропения (брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$). Повечето случаи на тежка неутропения са възникнали в рамките на няколко месеца след започване на лечение с кветиапин. Не е имало явна зависимост от дозата на медикамента. Постмаркетинговият опит показва, че след прекратяване на лечението с Quetiapine Invent Farma е последвало обратно развитие на левкопенията и/или неутропенията. Възможни рискови фактори за неутропения включват предварително намален брой бели кръвни клетки (левкоцити) и анамнестични данни за лекарствено индуцирана неутропения. Употребата на кветиапин трябва да се спре при пациенти с брой на неутрофилите $< 1,0 \times 10^9/l$. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция и да се проследява броя на неутрофилите (до повишаването им над $1,5 \times 10^9/l$).

Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция

Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, лекувани с конвенционални или атипични антипсихотично активни вещества, са с по-висок риск от смъртност.

В рандомизирани плацебо контролирани проучвания в популация от пациенти с деменция е наблюдаван приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани реакции при лечение с някои атипични антипсихотици. Механизмът на този повишен риск не е известен. Не може да се изключи повишен риск при други антипсихотици или други популации пациенти. Кветиапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с рискови фактори за инсулт.

При мета-анализ на атипични антипсихотични медикаменти е било съобщено, че при пациенти в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция, е налице повишен риск за смърт в сравнение с плацебо. При две 10-седмични плацебо контролирани проучвания с кветиапин в същата популация от пациенти ($n=710$); средна възраст: 83 години; между 56-99 години) честотата на смъртността при лекуваните с кветиапин пациенти е била 5,5% срещу 3,2% в групата с плацебо. Пациентите в тези

проучвания са починали от различни причини, съответстващи на очакванията за тази популация. Тези данни не установяват причинно-следствена връзка между лечението с кветиапин и смъртността при пациенти в старческа възраст с деменция .

Взаимодействия:

Вижте също точка 4.5.

Едновременното приложение на Quetiapine Invent Farma с мощни индуктори на чернодробните ензими, като например карбамазепин или фенитоин, намалява значително плазмените концентрации на кветиапин. Това може да окаже влияние върху ефикасността на лечението с Quetiapine Invent Farma. При пациенти, лекуващи се с индуктор на чернодробните ензими, лечение с Quetiapine Invent Farma трябва да се започва само ако лекарят прецени, че ползата от Quetiapine Invent Farma превишава риска от отстраняването на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора да бъде постепенна и, ако е необходимо, да се замени с неиндуктор (като например натриев валпроат).

Хипергликемия:

Хипергликемия или обостряне на съществуващ диабет са докладвани в много редки случаи при лечение с кветиапин. Препоръчително е да се осъществява адекватно клинично наблюдение при диабетици и пациенти с рискови фактори за развитие на захарен диабет (вижте също точка 4.8).

Допълнителна информация:

Данните за кветиапин в комбинация с натриев валпроат или с литий при умерени до тежки манични епизоди са ограничени; въпреки това комбинираното лечение се понася добре (вижте точки 4.8 и 5.1). Данните показват адитивен ефект през третата седмица. Второ проучване не е показало адитивен ефект през шестата седмица. Няма налични данни за комбинираното лечение след шестата седмица.

Пациенти с рядко срещаните наследствени заболявания непоносимост към галактоза, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

Като се имат предвид първичните ефекти на кветиапин върху централната нервна система, Quetiapine Invent Farma трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с други лекарства с централно действие и с алкохол.

Цитохром Р450 (СУР) 3А4 е основният ензим, отговорен за цитохром Р450-медирания метаболизъм на кветиапин. В едно проучване за взаимодействията при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (доза от 25 mg) с кетоназол, известен инхибитор на СУР3А4, е довело до повишаване на АUC на кветиапин от 5 до 8 пъти.. Вследствие на това, едновременната употреба на кветиапин с инхибитори на СУР3А4 е противопоказана. Също така не е препоръчително приемането на кветиапин със сок от грейпфрут.

При проучване с многократно дозиране при пациенти с цел оценка на фармакокинетиката на кветиапин, приложен преди и по време на лечение с карбамазепин (известен индуктор на чернодробните ензими), едновременното приложение с карбамазепин е повишило значително клирънса на кветиапин. Това повишаване на клирънса е намалило системната експозиция на кветиапин (измерена чрез АUC) до средно 13% от експозицията по време на приложение само на кветиапин, въпреки че при някои пациенти е наблюдаван по-силен ефект. В резултат от това

взаимодействие може да се получат по-ниски плазмени концентрации, които могат да повлияят върху ефикасността на лечението с Quetiapine Invent Farma.

Едновременно приложение на кветиапин с фенитоин (друг индуктор на микрозомалните ензими) е предизвикало приблизително 450% повишаване на клирънса на кветиапин. При пациенти, лекуващи се с индуктор на чернодробните ензими, лечение с Quetiapine Invent Farma трябва да се започва само ако лекарят прецени, че ползата от Quetiapine Invent Farma превишава риска от отстраняването на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора да бъде постепенна и, ако е необходимо, да се замени с неиндуктор (напр. натриев валпроат) (вижте също точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо след едновременно приложение с антидепресанта имипрамин (известен инхибитор на CYP2D6) или флуоксетин (известен инхибитор на CYP3A4 и CYP2D6).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо след едновременно приложение с антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Едновременното приложение на Quetiapine Invent Farma и тиоридазин е довело до приблизително 70% повишение на клирънса на кветиапин.

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо след едновременно приложение със симетидин.

Фармакокинетиката на лития не се променя след едновременно приложение с Quetiapine Invent Farma.

Фармакокинетиката на натриев валпроат и Quetiapine Invent Farma не се променят в клинично значима степен при едновременното им приложение.

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с най-често прилаганите сърдечно-съдови лекарствени продукти.

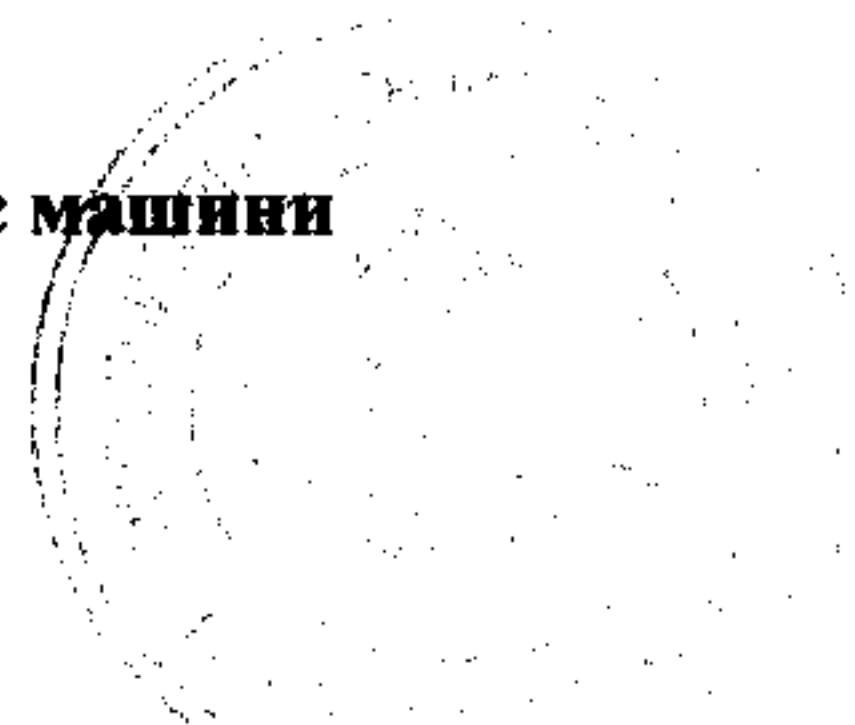
Трябва да се внимава при едновременно лечение с други лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала, напр. други невролептици, антиаритмични медикаменти клас IA и III, халофантрин, левометадил ацетат, мезоридазин, тиоридазин, пимозид, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, доласетрон мезилат, мефлоквин, сертиндол или цизаприд.

4.6. Бременност и кърмене

Безопасността и ефикасността на кветиапин по време на бременността при хора не са установени. Досега няма данни за увреждания при тестове върху животни. Въпреки това все още не са изследвани възможните ефекти върху очите на плода. Поради това Quetiapine Invent Farma трябва да се използва по време на бременност само ако ползите от това оправдават потенциалните рискове. След употреба на Quetiapine Invent Farma по време на бременност са наблюдавани симптоми на неонатална абстиненция.

Степента на екскреция на кветиапин в кърмата не е известна. Поради това е препоръчително жени, които кърмят, да се предупреждават да избягват кърменето, докато приемат Quetiapine Invent Farma.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Quetiapine Invent Farma влияе слабо или умерено върху способността за шофиране и работа с машини.

Като се имат предвид първичните ефекти върху централната нервна система, кветиапин може да повлияе върху дейностите, изискващи психична концентрация; по тази причина пациентите трябва да се съветват да не шофират или да не работят с машини, докато не се изясни индивидуалната им чувствителност.

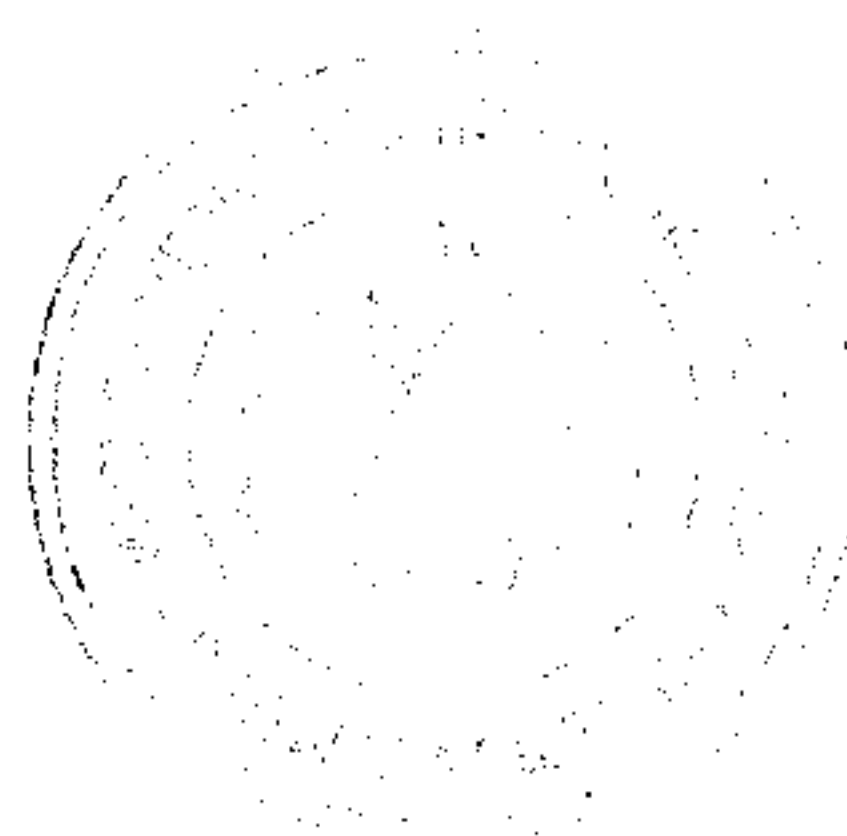
4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции на Quetiapine Invent Farma са сомнолентност, замаяност, сухота в устата, лека астения, запек, тахикардия, ортостатична хипотония и диспепсия.

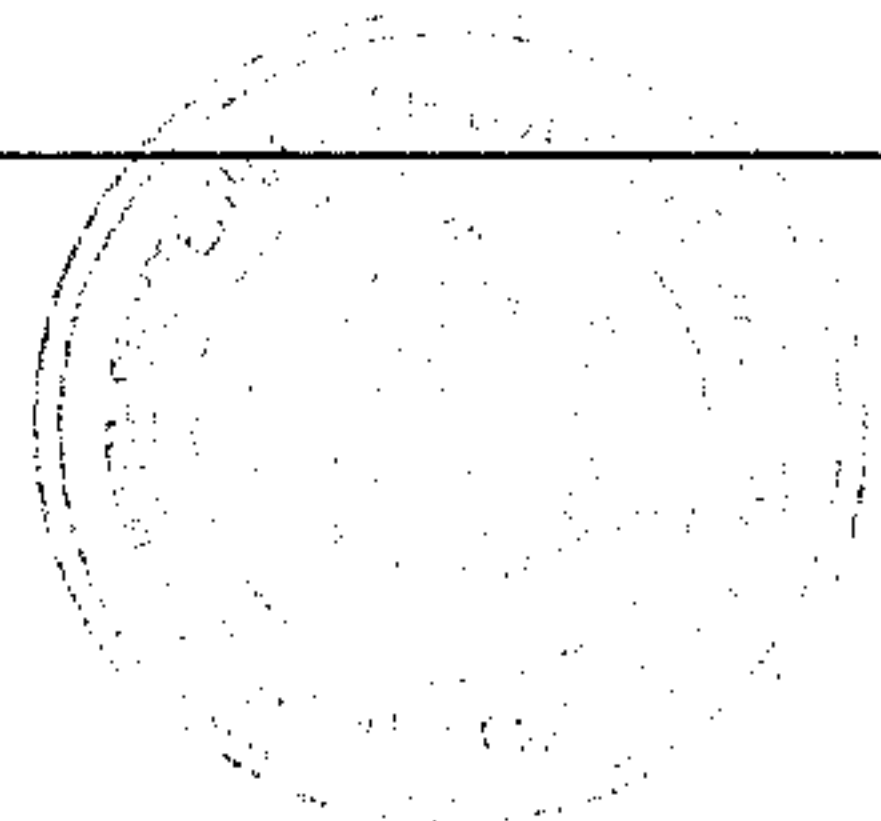
Както при другите антипсихотични лекарства, с лечението с Quetiapine Invent Farma са били свързвани синкоп, невролептичен малигнен синдром, левкопения, неутропения и периферни отоци.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции при лечение с Quetiapine Invent Farma, е посочена в таблицата по-долу във формат, препоръчан от Council for International Organizations of Medical Sciences (Съвета на международните организации за медицински науки, CIOMS III Working Group; 1995).

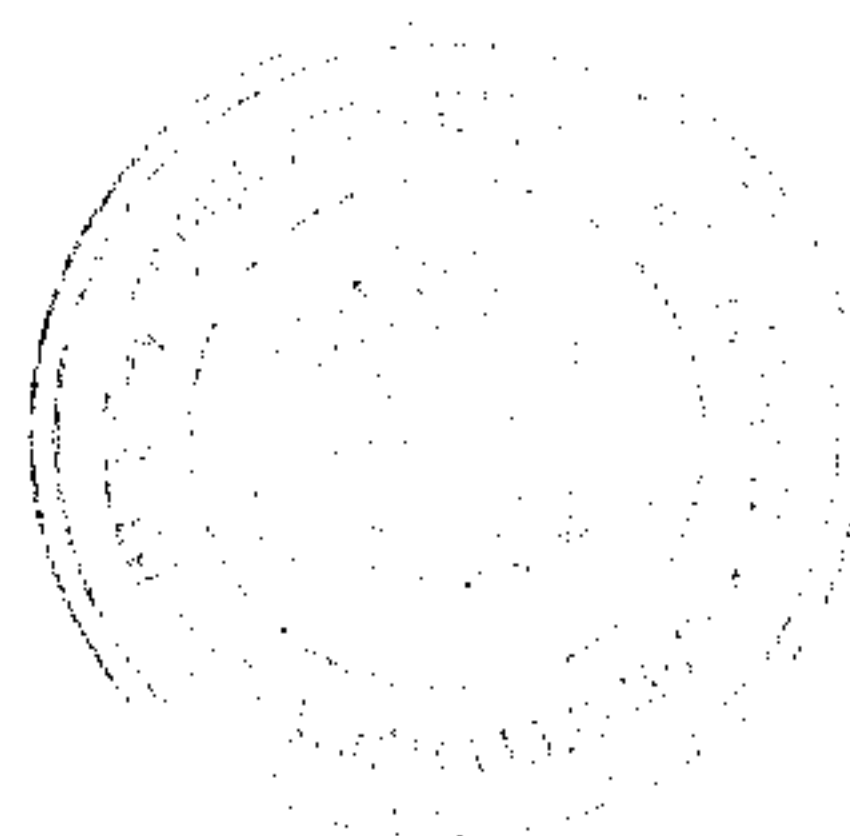
Честотата на възникване на различните нежелани реакции е класифицирана по следния начин: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни).



<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	
<i>Чести:</i>	Левкопения ¹
<i>Нечести:</i>	Еозинофилия
<i>С неизвестна честота:</i>	Неутропения ¹
<i>Нарушения на имунната система</i>	
<i>Нечести:</i>	Свръхчувствителност
<i>Много редки:</i>	Анафилактична реакция ⁶
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
<i>Много редки:</i>	, Захарен диабет ^{1, 5, 6}
<i>Нарушения на нервната система</i>	
<i>Много чести:</i>	Замаяност ⁴ , сомнолентност ² , главоболие
<i>Чести:</i>	Синкоп ⁴
<i>Нечести:</i>	Гърч ¹ , синдром на неспокойните крака
<i>Много редки</i>	Късна дискинезия ⁶
<i>Сърдечни нарушения</i>	
<i>Чести:</i>	Тахикардия ⁴
<i>Съдови нарушения</i>	
<i>Чести:</i>	Ортостатична хипотония ⁴
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
<i>Чести:</i>	Ринит
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
<i>Чести:</i>	Сухота в устата, констипация, диспепсия
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	
<i>Редки:</i>	Жълтеница ⁶
<i>Много редки:</i>	Хепатит ⁶
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
<i>Много редки:</i>	Ангиоедем ⁶ , синдром на Стивънс-Джонсън ⁶
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
<i>Редки:</i>	Приапизъм
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
<i>Чести:</i>	Лека астения, периферни отоци
<i>Редки:</i>	Невролептичен малигнен синдром ¹
<i>Изследвания</i>	



<i>Чести:</i>	Наддаване на тегло, повишаване на серумните трансминази (ALT, AST) ³ , намален брой левкоцити, повишение на кръвната захар до хипергликемични нива ⁷
<i>Нечести:</i>	Повишаване на нивата на ГГТ ³ , повишаване на нивата на триглицеридите в серума не на гладно, повишаване на общия холестерол (предимно холестерол LDL)



- (1) Вижте точка 4.4
- (2) Възможно е да се появи сомнолентност, обикновено през първите две седмици на лечението, която по принцип изчезва при продължаване на приема на Quetiapine Invent Farma.
- (3) При някои пациенти, приемащи Quetiapine Invent Farma, е наблюдавано асимптомно повишаване на нивата на серумните трансминази (ALT, AST) или на ГТТ. Това повишаване обикновено е било обратимо при продължаване на лечението с Quetiapine Invent Farma.
- (4) Както при други антипсихотици с алфа-1-адренергична блокадна активност, Quetiapine Invent Farma може обикновено да предизвика ортостатична хипотония, свързана със замаяност, тахикардия, а при някои пациенти – и със синкоп, особено по време на началния период на титриране на дозата. (Вижте точка 4.4).
- (5) В много редки случаи е съобщавано за обостряне на съществуващ диабет.
- (6) Изчисляването на честотата на тези нежелани лекарствени реакции е въз основа само на постмаркетинговите данни
- (7) Стойности на кръвната захар на гладно $\geq 126\text{mg/dl}$ или след хранене $\geq 200\text{mg/dl}$, отчетени поне веднъж

Лечението с Quetiapine Invent Farma е свързано със слабо дозо-зависимо намаление на нивата на хормоните на щитовидната жлеза, особено на общия T_4 и на свободния T_4 . Понижението на общия и свободния T_4 е максимално в първите две до четири седмици от лечението с Quetiapine Invent Farma, без по-нататъшно понижаване при дългосрочно лечение. В почти всички случаи спирането на лечението с Quetiapine Invent Farma е свързано с обратно развитие на ефектите върху общия и свободен T_4 независимо от продължителността на лечението. По-малки снижения на общия T_3 и обратим T_3 са наблюдавани само при по-високи дози. Нивата на TBG не са се променяли и като цяло не са наблюдавани реципрочни повишения в TSH без данни Quetiapine Invent Farma да причинява клинично значим хипотиреоидизъм.

В много редки случаи е съобщавано за обостряне на съществуващ диабет по време на лечение с кветиапин.

Лечението с Quetiapine Invent Farma може да се свърже с наддаване на тегло, най-вече през първите седмици от лечението.

Quetiapine Invent Farma може да причини удължаване на QT интервала, но при клинични проучвания това не е било свързано с продължително повишение (вижте *точка 4.4*).

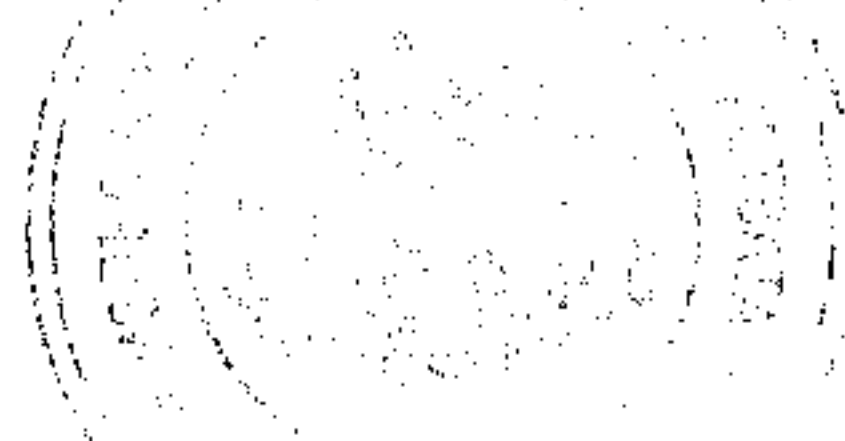
Остри реакции на отнемане не са били докладвани (вижте *точка 4.4*).

4.9. Предозиране

В клинични проучвания опитът с предозиране на Quetiapine Invent Farma е ограничен. Били са приемани дози Quetiapine Invent Farma до 20 g; няма съобщения за фатални случаи и пациентите са се възстановили без последствия. От постмаркетинговия опит има много редки съобщения за изолирано предозиране на Quetiapine Invent Farma, довело до смърт, кома или удължаване на QT интервала.

В общ план, съобщените признаци и симптоми са получаващите се в резултат на засилване на известните фармакологични ефекти на активното вещество, т.е. сънливост и седация, тахикардия и хипотония.

За кветиапин няма специфичен антидот. В случаи на тежка интоксикация трябва да се има предвид възможността за участие на много лекарствени продукти и е препоръчително да се провежда интензивно лечение, включващо установяване и поддържане на проходими дихателни пътища, осигуряване на адекватна оксигенация и вентилация, както и наблюдение и поддържаща терапия за сърдечно-съдовата система. Тъй като превенцията на абсорбцията при свръхдоза не е проучена, трябва да се има предвид прилагането на стомашна промивка (ако пациентът е в безсъзнание след интубация) и на активен въглен заедно с лаксатив.



Внимателното медицинско наблюдение и мониториране трябва да се продължат докато пациентът се възстанови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици: Бензодиазепини, оксазепини и тиазепини.
АТС-код: N05A H04

Механизъм на действие:

Кветиапин е атипичен антипсихотичен агент. Кветиапин и активният човешки плазмен метаболит N-дезалкил кветиапин взаимодействат с широк спектър невротрансмиторни рецептори. Кветиапин и N-дезалкил кветиапин показват афинитет към мозъчни серотонинови (5HT₂) и допаминови (D₁ и D₂) рецептори. Кветиапин показва по-висок афинитет към мозъчните серотонинови (5HT₂) рецептори отколкото към допамините (D₁ и D₂) рецептори в мозъка. В допълнение, N-дезалкил кветиапин има висок афинитет към серотониновите (5HT₁) рецептори. Кветиапин и N-дезалкил кветиапин имат също висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните α₁ рецептори, с по-малък афинитет към адренергичните α₂ рецептори. Кветиапин няма значим афинитет към холинергичните мускаринови или към бензодиазепиновите рецептори.

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност, като условно рефлексорно избягване. Степента, в която метаболитът N-дезалкил кветиапин спомага за фармакологичната активност на Quetiapine Invent Farma при хора, не е известна.

Фармакодинамични свойства:

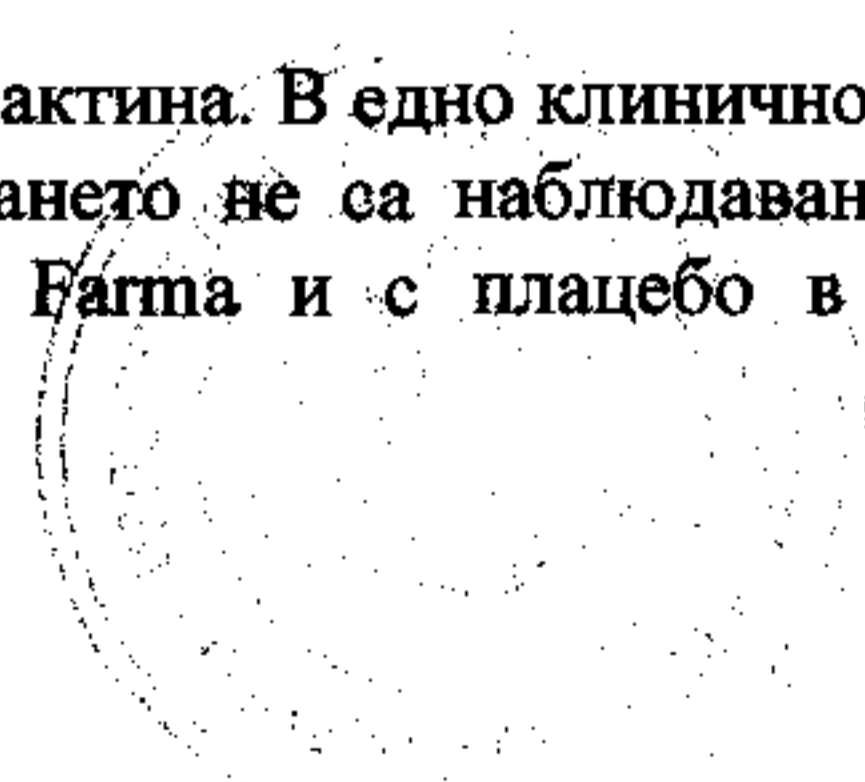
Резултатите от изследвания върху животни, предвиждащи склонността към ЕПС, показват, че: кветиапин причинява само слаба каталепсия в дози, ефективно блокиращи допамините D₂ рецептори; кветиапин причинява също селективно намаляване на възбуждането на мезолимбичните A10 допаминергични неврони срещу нигростриалните A9 неврони, участващи в двигателните функции; кветиапин демонстрира и минимална способност за предизвикване на дистонии при маймуни, сенсibiliзирани с невролептици.

Клинична ефикасност:

Резултатите от три контролирани с плацебо клинични проучвания, включително едно, в което дозировката на Quetiapine Invent Farma е била между 75 и 750 mg/ден, не показват разлика между Quetiapine Invent Farma и плацебо по отношение на ЕПС (екстрапирамидни симптоми) или на употреба на съпътстващо лечение с антихолинергични медикаменти.

В четири контролирани проучвания, оценяващи дози на Quetiapine Invent Farma до 800 mg/ден за лечение на манийни епизоди при биполарно разстройство, две от които като монотерапия и две като допълнителна терапия към литий или натриев валпроат, няма разлика между групите за лечение с Quetiapine Invent Farma и плацебо по отношение на EPS или на едновременната употреба на антихолинергични.

Quetiapine Invent Farma не води до трайно повишаване на пролактина. В едно клинично проучване с многократни фиксирани дози, при завършването на проучването не са наблюдавани разлики в нивата на пролактина между групите с Quetiapine Invent Farma и с плацебо в рамките на препоръчаните дози.



В клиничните проучвания за Quetiapine Invent Farma е доказано, че е ефективен за лечение както на положителните, така и на отрицателните симптоми на шизофрения. В едно изпитване, в което е сравняван с хлорпромазин и в две, в които е сравняван с халоперидол, Quetiapine Invent Farma е показал подобна краткосрочна ефикасност.

В клинични проучвания е показана ефективността на Quetiapine Invent Farma като монотерапия или като адювантно лечение за редуциране на манийните симптоми при пациенти с биполарно разстройство. Средната доза на Quetiapine Invent Farma в последната седмица при отговорилите на лечението е приблизително 600 mg и около 85% от тях са били в дозовата граница между 400 и 800 mg дневно.

При 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 на брой на неутрофилите $< 1,5 \times 10^9/l$, е била 1,72% при пациентите, лекувани с кветиапин в сравнение с 0,73% за лекуваните с плацебо. Във всички клинични проучвания (плацебо-контролирани, отворени, контролирани с активно вещество; с пациенти с изходен брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/l$), честотата на поява на поне един случай на брой на неутрофилите $< 0,5 \times 10^9/l$ е била 0,21% при лекуваните с кветиапин и 0% при лекуваните с плацебо пациенти, а честотата $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ е била 0,75% при пациентите, лекувани с кветиапин и 0,11% при получаващите плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства

Кветиапин се абсорбира добре и се метаболизира значително при перорално приложение. Бионаличността на кветиапин не се повлиява значимо от приемането заедно с храна. Кветиапин се свързва с плазмените протеини в приблизително 83 %. Равновесните пикови моларни концентрации на активния метаболит N-дезалкил кветиапин са 35 % от наблюдаваните за кветиапин. Елиминационните периоди на полуживот на кветиапин и на N-дезалкил кветиапин са приблизително 7 и 12 часа.

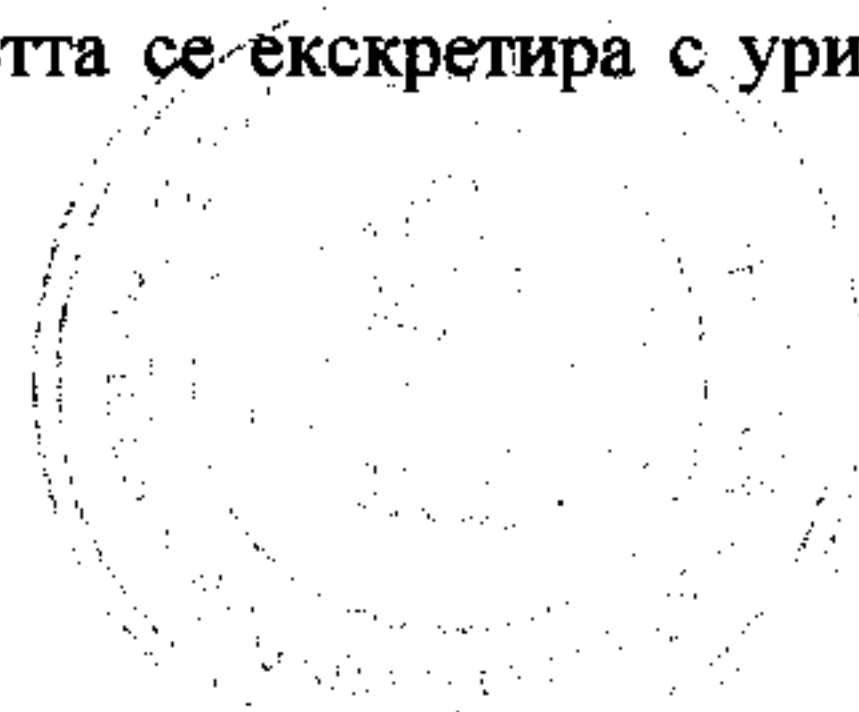
Клиничните проучвания са показали, че Quetiapine Invent Farma е ефективен, когато се дава два пъти дневно. Това се подкрепя допълнително от данните от проучване с позитронно емисионна томография (PET), при което е установено, че ефектът на блокиране на 5HT₂- и D₂-рецепторите на кветиапин продължава до 12 часа след прием на доза.

Фармакокинетиките на кветиапин и N-дезалкил кветиапин са линейни в рамките на одобрения диапазон на дозиране. Кинетиката на кветиапин не се различава при мъже и жени.

Средният клирънс на кветиапин при възрастни пациенти е приблизително с 30 до 50 % по-нисък от този при лицата на възраст между 18 и 65 години.

Средният плазмен клирънс на кветиапин се намалява с приблизително 25% при лица с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min/1,73m²) и при лица с чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза), но индивидуалните стойности на клирънса са в границите при нормални лица. Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активния метаболит в човешката плазма N-дезалкил кветиапин, която се отделя в урината, е <5%.

Кветиапин се подлага на значителен метаболизъм, като на изходното съединение се падат под 5 % от непроменения лекарствен материал в урината или фекалиите след въвеждане на радиоактивно-белязан кветиапин. Приблизително 73 % от радиоактивността се екскретира с урината и 21 % с фекалиите.



Проучванията *in vitro* са установили, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за метаболизма на кветиапин, медиран от цитохром P450. N-дезалкил кветиапин се формира и елиминира първично чрез CYP3A4.

В едно проучване при здрави доброволци с различна дозировка с цел оценяване на фармакокинетиката на кветиапин, прилаган преди или по време на лечение с кетоназол, едновременното лечение с кетоназол е довело до увеличение на средната C_{max} и AUC на кветиапин съответно с 235 % и 522 %, със съответно понижаване на средния орален клирънс с 84 %. Средният полуживот на кветиапин се е увеличил от 2,6 на 6,8 часа, но средното t_{max} не се е променило.

Доказано е, че кветиапин и няколко негови метаболити (включително N-дезалкил кветиапин) са слаби инхибитори на активността *in vitro* на човешките цитохромни ензими P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Инхибиране *in vitro* на CYP се наблюдава само при концентрации приблизително 5 до 50 пъти по-високи от тези, наблюдавани при дневна доза за човек от 300 до 800 mg. 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 медирания от цитохром P450 метаболизъм на другото лекарство.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Серия *in vitro* и *in vivo* проучвания не са показали данни за генотоксичност. При лабораторни животни, изложени на клинично значими нива на експозиция, са били наблюдавани следните промени, които все още не са потвърдени в дългосрочно клинично проучване:

При плъхове е било наблюдавано отлагане на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни *Synomolgus* – хипертрофия на фоликуларните клетки, намаляване на плазмените нива на T_3 , понижаване на концентрацията на хемоглобина и на броя на червените и белите кръвни клетки; а при кучета – помътняване на лещата и катаракта.

Честотата на поява на мамарни аденокарциноми при женските плъхове е била статистически значимо повишена при всички тествани дози, които са били 0,3, 0,9 и 3,0 пъти по-големи от максималната препоръчвана доза за хора в mg/m^2 . Серумните измервания в едно 1-годишно проучване за токсичност са показали, че кветиапин е повишил средните серумни нива на пролактин максимално 32- и 13-кратно съответно при мъжки и женски плъхове. След хронично приложение на друг антипсихотичен лекарствен продукт са били наблюдавани повишени честоти на поява на мамарни неоплазми при гризачи, които се приети за пролактин-медиранни. Не е известна значимостта на тази повишена честота на пролактин-медиранни тумори на млечната жлеза при плъхове за риска за хората.

Като се имат предвид тези находки, ползите от лечението с кветиапин трябва да се преценят спрямо рисковете за безопасността за пациента.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална
Повидон (K= 25)

Обвивка:

Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Макрогол 4000



Натриев нищестен гликолат (тип А)
Глицерин дибехенат
Колоидален безводен силициев двуокис
Магнезиев стеарат

Титанов двуокис (E171)
Червен железен окис (E172) (таблетки от 25 mg)
Жълт железен окис (E172) (таблетки от 100 mg)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5. Данни за опаковката

PVC / AL блистер.
AL / AL блистер.

Количества в една опаковка:
Блистери:

Концентрация в таблетките	Съдържание в кутия	Блистери (опаковка)
25 mg филмирани таблетки	6 филмирани таблетки	1 блистер с 6 филмирани таблетки
	20 филмирани таблетки	2 блистера по 10 филмирани таблетки
	30 филмирани таблетки	3 блистера по 10 филмирани таблетки
	50 филмирани таблетки	10 блистера по 5 филмирани таблетки
	50 филмирани таблетки	5 блистера по 10 филмирани таблетки
	60 филмирани таблетки	6 блистера по 10 филмирани таблетки
	100 филмирани таблетки	10 блистера по 10 филмирани таблетки
100 mg филмирани таблетки	20 филмирани таблетки	2 блистера по 10 филмирани таблетки
	30 филмирани таблетки	3 блистера по 10 филмирани таблетки
	50 филмирани таблетки	10 блистера по 5 филмирани таблетки
	50 филмирани таблетки	5 блистера по 10 филмирани таблетки
	60 филмирани таблетки	6 блистера по 10 филмирани таблетки
	90 филмирани таблетки	9 блистера по 10 филмирани таблетки
	100 филмирани таблетки	10 блистера по 10 филмирани таблетки
200 mg филмирани таблетки	10 филмирани таблетки	1 блистер с 10 филмирани таблетки
	20 филмирани таблетки	2 блистера по 10 филмирани таблетки
	30 филмирани таблетки	3 блистера по 10 филмирани таблетки
	50 филмирани таблетки	10 блистера по 5 филмирани таблетки
	50 филмирани таблетки	5 блистера по 10 филмирани таблетки
	60 филмирани таблетки	6 блистера по 10 филмирани таблетки
	90 филмирани таблетки	9 блистера по 10 филмирани таблетки
	100 филмирани таблетки	10 блистера по 10 филмирани таблетки

300 mg филмирани таблетки	10 филмирани таблетки	1 блистера по 10 филмирани таблетки
	20 филмирани таблетки	2 блистера по 10 филмирани таблетки
	30 филмирани таблетки	3 блистера по 10 филмирани таблетки
	50 филмирани таблетки	10 блистера по 5 филмирани таблетки
	50 филмирани таблетки	5 блистера по 10 филмирани таблетки
	60 филмирани таблетки	6 блистера по 10 филмирани таблетки
	90 филмирани таблетки	9 блистера по 10 филмирани таблетки
	100 филмирани таблетки	10 блистера по 10 филмирани таблетки
	120 филмирани таблетки	12 блистера по 10 филмирани таблетки
	180 филмирани таблетки	18 блистера по 10 филмирани таблетки
	240 филмирани таблетки	24 блистера по 10 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Invent Farma, S.L
 Av. Barcelona, 69
 08970 Sant Joan Despí
 Барселона - Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

