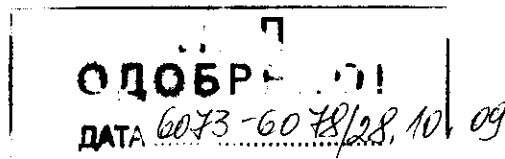


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Quentrin

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Quentrin 25 mg филмирани таблетки
Quentrin 100 mg филмирани таблетки
Quentrin 150 mg филмирани таблетки
Quentrin 200 mg филмирани таблетки
Quentrin 300 mg филмирани таблетки
Quentrin 4-дни Начален пакет



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка 25 mg филмирана таблетка съдържа 25 mg кветиапин (quetiapine) (като кветиапин фумарат)
Всяка 100 mg филмирана таблетка съдържа 100 mg кветиапин (quetiapine) (като кветиапин фумарат)
Всяка 150 mg филмирана таблетка съдържа 150 mg кветиапин (quetiapine) (като кветиапин фумарат)
Всяка 200 mg филмирана таблетка съдържа 200 mg кветиапин (quetiapine) (като кветиапин фумарат)
Всяка 300 mg филмирана таблетка съдържа 300 mg кветиапин (quetiapine) (като кветиапин фумарат)
4-дни Начален пакет съдържа 6 таблетки кветиапин (quetiapine) (като кветиапин фумарат) от 25 mg, 3 таблетки от 100 mg и 1 таблетка от 200 mg

Помощно/и вещество/а: лактоза монохидрат и сънсет жълто (E110)

Всяка 25 mg филмирана таблетка съдържа 7.00mg лактоза монохидрат и 0.003 mg сънсет жълто (E110)

Всяка 100 mg филмирана таблетка съдържа 28.00mg лактоза монохидрат

Всяка 150 mg филмирана таблетка съдържа 42.00mg лактоза монохидрат

Всяка 200 mg филмирана таблетка съдържа 56.00mg лактоза монохидрат

Всяка 300 mg филмирана таблетка съдържа 84.00mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Quentrin 25 mg: Прасковен цвят, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с диаметър приблизително 5.7mm.

Quentrin 100 mg: Жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и с диаметър приблизително 9.1mm.

Quentrin 150 mg: Бледо-жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и с диаметър приблизително 10.45 mm.

Quentrin 200 mg: Бели, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и с диаметър приблизително 12.1mm.

Quentrin 300 mg: Бели, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

Таблетките от 100, 200 и 300 mg 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. Няма данни, че Quentrin предпазва от рецидив на манийните или депресивни епизоди (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Възрастни пациенти:

При лечение на шизофрения, общата дневна доза през първите четири дни на лечение е 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4).

След Ден 4, дозата трябва да бъде повишена до обичайната ефективна доза от 300 до 450 mg/ден. В зависимост от клиничния отговор и поносимост на всеки пациент, дозата може да бъде променена в рамките на 150 до 750 mg/ден.

При лечение на манийни епизоди, свързани с биполарно нарушение, общата дневна доза през първите четири дни на лечение е 100 mg (Ден 1), 200 mg (Ден 2), 300 mg (Ден 3) и 400 mg (Ден 4). Допълнителни дозови промени до 800 mg/ден около Ден 6 трябва да се извършват на степени, които не са по-големи от 200 mg/ден.

В зависимост от клиничния отговор и поносимост на всеки пациент, дозата може да бъде променена в рамките от 200 до 800 mg/ден. Обичайната ефективна доза е в рамките на 400 до 800 mg/ден.

Пациенти в напреднала възраст:

Както и при други антипсихотици, кветиапин трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти в напреднала възраст, особено в началния период на дозиране. В зависимост от клиничния отговор и поносимост на всеки пациент, може да е необходимо по-бавно увеличаване на дозата, а дневната терапевтична доза да бъде по-ниска от тази, употребявана при по-млади пациенти. Средният плазмен клирънс на кветиапин е намален с 30 - 50% при пациенти в напреднала възраст, в сравнение с по-млади пациенти.

Деца и юноши:

Липсват данни за безопасността и ефикасността на кветиапин при деца и юноши.

Бъбречно увреждане:

Не се изисква промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане:

Кветиапин е метаболизиран до голяма степен в черния дроб. Поради това, кветиапин трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти с известно чернодробно увреждане, особено в началния период на дозиране. Пациентите с известно чернодробно увреждане трябва да започнат с 25 mg/ден. Дозата трябва да се повишава дневно на степени от 25 - 50 mg/ден до постигане на ефективна доза, в зависимост от клиничния отговор и поносимост на всеки пациент.

4.3 Противопоказания



Свърхчувствителност към активното вещество/а или към някои от помощните вещества на този продукт.

Едновременното приложение на цитохром Р450 3А4 инхибитори, като HIV-протеазни инхибитори, азолови-противогъбични лекарства, еритромицин, кларитромицин и нефазодон е противопоказано. Вижте също (4.5) Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сърдечно-съдова система:

Кветиапин трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти с известна болест на сърдечно-съдовата система, мозъчно-съдова болест или други състояния, предразполагащи към хипотония. Кветиапин може да причини ортостатична хипотония, особено в началния период на дозова промяна и, ако това настъпи, трябва да се има предвид намаляване на дозата или по-постепенно увеличаване.

Гърчове:

При контролирани клинични изпитвания не е установена разлика в честотата на поява на гърчове при пациенти, лекувани с кветиапин или плацебо. Както и при други антипсихотици, препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за гърчове (вж. точка 4.8).

Екстрапирамидни симптоми:

При контролирани клинични изпитвания, честотата на поява на екстрапирамидни симптоми не се различава от тази при плацебо в рамките на препоръчаната терапевтична доза.

Късна дискинезия:

Ако се проявят симптоми на късна дискинезия, трябва да се вземе предвид намаляване на дозата или прекъсване на кветиапин (вж. точка 4.8)

Малигнен невролептичен синдром:

Малигният невролептичен синдром е свързан с лечение с антипсихотици, включително кветиапин (вж. точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, нарушено психическо състояние, мускулна скованост, автономна лабилност и повишена креатин фосфокиназа.

В подобен случай, кветиапин трябва да се прекъсне и да се даде подходящо лечение.

Тежка неутропения:

Тежка неутропения (брой на неутрофилите $<0.5 \times 10^9/L$) е съобщена нечесто при клинични изпитвания с кветиапин. Повечето случаи на тежка неутропения настъпват в рамките на два месеца от началото на лечението с кветиапин. Няма явна зависимост от дозата. Възможните рискови фактори за неутропения включват предварително съществуващ нисък брой на белите кръвни клетки (БКК) и анамнеза за неутропения, причинена от лекарства. Кветиапин трябва да се прекъсне при пациенти с брой на неутрофилите $<1.0 \times 10^9/L$. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция, а броя на неутрофилите да се проследи (докато надвиши $1.5 \times 10^9/L$) (вж. точка 4.8).

Взаимодействия

Вижте също (4.5) Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия.

Едновременната употреба на кветиапин с мощен индуктор на чернодробните ензими като карбамазепам или фенитоин, значително намалява плазмените концентрации на кветиапин, което е възможно да повлияе ефикасността на терапията с кветиапин. При пациенти, приемащи



индуктор на чернодробните ензими, лечението с кветиапин трябва да започне само, след като лекарят прецени, че ползите от кветиапин надвишават рисковете от прекъсване на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна на индуктора да става постепенно и, ако се налага, да бъде заменен с не-индуктор (като натриев валпроат).

Хипергликемия

Хипергликемия или обостряне на предварително съществуващ диабет е съобщено по време на лечение с кветиапин. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение при пациенти с диабет и пациенти с рискови фактори за развитие на захарен диабет (вж. също точка 4.8).

Липиди

Повишаване на триглицеридите и холестерола е наблюдавано при клинични изпитвания с кветиапин (вж. точка 4.8). Повишените липиди трябва да се контролират съобразно с клиничните изисквания.

Удължаване на QT

При клинични изпитвания и употреба съобразно с КХП, кветиапин не е свързан с постоянно удължаване на абсолютните QT интервали. Въпреки това, удължаване на QT се наблюдава при предозиране (вж. точка 4.9). Както и при други антипсихотици, кветиапин трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти със сърдечно-съдова болест или фамилна анамнеза за удължаване на QT. Повишено внимание се налага, също така, когато се предписва кветиапин с лекарства, които удължават QTc интервала и при едновременно прилагане на невролептици, особено при пациенти в старческа възраст, пациенти с вроден синдром на удължен QT, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия или хипомагниезмия (вж. точка 4.5).

Отказване

Симптоми на остро отказване като гадене, главоболие, диария, замаяност, раздразнителност, повръщане и безсъние са описани след рязко прекъсване на кветиапин. Съветва се постепенно отказване за период най-малко от една до две седмици.

Пациенти в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция

Qwentrin не е одобрен за лечение психоза, свързана с деменция.

Приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани реакции са наблюдавани в групата с деменция при рандомизирани, контролирани с плацебо клинични

изпитвания с някои атипични антипсихотици. Механизмът на този повишен риск не е известен. Не може да се изключи повишен риск при други антипсихотици или други групи

пациенти. Qwentrin трябва да се употребява с повишено внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

При мета-анализ на атипични антипсихотични лекарства е съобщено, че пациенти в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция имат повишен риск за смъртен изход в сравнение с плацебо. Въпреки това, при две 10-седмични контролирани с плацебо проучвания с кветиапин в същата група пациенти (n=710); средна възраст: 83 години; интервал: 56-99) години, честотата на смъртността при пациенти, лекувани с кветиапин е 5.5% срещу 3.2% в групата с плацебо. Пациентите при тези изпитвания са починали по различни причини, които съответстват на очакванията в тази група пациенти. Тези данни не установяват причинно-следствена връзка между лечението с кветиапин и смъртността при пациенти в напреднала възраст с деменция.



Допълнителна информация

Има ограничени данни относно комбинацията на кветиапин с дивалпроекс или литиум при умерени до тежки манийни епизоди. Независимо от това, комбинираната терапия се понася добре (вж. точки 4.8 и 5.1). Данните сочат събирателен ефект при седмица 3. Второ проучване не показва събирателен ефект при седмица 6. Няма данни за комбинация след седмица 6.

Таблетките кветиапин съдържат лактозен монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Едно от помощните вещества на Quentrin 25 mg, сънсет жълто (E110) може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие
Като се има пред вид действието на кветиапин главно върху централната нервна система, Quentrin трябва да се употребява с повишено внимание в комбинация с други лекарства с централно действие и алкохол.

Цитохром P450 (CYP) 3A4 е ензимът, който е главно отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин. При проучване на взаимодействието при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (доза от 25 mg) с кетоназол, CYP3A4 инхибитор, причинява 5- до 8-кратно повишаване на AUC на кветиапин. Въз основа на което, едновременната употреба на кветиапин с CYP3A4 инхибитори е противопоказана. Не се препоръчва, също така, приема на кветиапин със сок от грейпфрут.

При изпитване с многократни дози при пациенти за оценка на фармакокинетиката на кветиапин, даден преди и по време на лечението с карбамазепин (известен индуктор на чернодробните ензими), едновременното приложение на карбамазепин значително повишава клирънса на кветиапин. Това повишаване на клирънса намалява системната експозиция на кветиапин (измерена чрез AUC) средно до 13% от експозицията при приложението само на кветиапин, независимо от това, че при някои пациенти е наблюдаван по-голям ефект. В резултат на това взаимодействие, възможно е да настъпят по-ниски плазмени концентрации, които могат да засегнат ефикасността на терапията с кветиапин. Едновременното приложение на кветиапин и фенитоин (друг микрозомен ензимен индуктор) причинява голямо повишаване на клирънса на кветиапин с приблизително 450%. При пациенти, получаващи индуктор на чернодробните ензими, лечението с кветиапин трябва да започне, само ако лекарят прецени, че ползите от кветиапин превишават рисковете от прекъсване на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна на индуктора да става постепенно и, ако се налага, да бъде заменен с не-индуктор (като натриев валпроат) (вж. също точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не е значително нарушена при едновременното приложение на антидепресантите имипрамин (известен CYP 2D6 инхибитор) или флуоксетин (известен CYP 3A4 и CYP 2D6 инхибитор).

Фармакокинетиката на кветиапин не е значително нарушена при едновременното приложение на антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Едновременната употреба на кветиапин и тиоридазин причинява повишаване на клирънса на кветиапин с приблизително 70%.

Фармакокинетиката на кветиапин не е нарушена при едновременното приложение с циметидин.



Фармакокинетиката на литий не е нарушена при едновременното приложение с кветиапин.

Фармакокинетиката на натриев валпроат и кветиапин не е нарушена до клинично значими прояви при едновременно приложение.

Не са проведени официални проучвания на взаимодействието с често употребявани сърдечно-съдови лекарства.

Кветиапин трябва да се употребява с повишено внимание при едновременната употреба с лекарства, за които се знае, че причиняват електролитен дисбаланс или удължават QTc интервала.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността и ефикасността на кветиапин по време на бременност при хора не е още установена. До момента няма данни за вредност при тестове с животни, но възможни ефекти върду очите на фетуса не са оценени. По тази причина, кветиапин трябва да се употребява по време на бременност, само ако ползите оправдават потенциалните рискове. След бременности, при които е употребен кветиапин, са наблюдавани неонатални симптоми на отказване.

Не е известна степента на отделяне на кветиапин в кърмата при хора. Поради това, кърмачките трябва да се посъветват да избягват да кърмят, докато вземат Quentrine.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Като се има пред вид действието му предимно върху централната нервна система, кветиапин може да повлияе дейности, изискващи будност на ума. Поради това, пациентите трябва да се посъветват да не шофират или работят с машини, докато не е известна индивидуалната чувствителност към него.

Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщените Нежелани Лекарствени Реакции (НЛР) с кветиапин са сънливост, замаяност, сухота в устата, лека астения, констипация, тахикардия, ортостатична хипотония и диспепсия.

Както и при други антипсихотици, увеличено тегло, синкоп, малигнен невролептичен синдром, левкопения, неутропения и периферен едем са свързани с кветиапин.

Честотите на НЛР, свързани с терапията с кветиапин са представени в таблица по-долу, съобразно с формата, препоръчан от Съвета на Международните Организации на Медицинските Науки (CIOMS III Работна група; 1995).

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е степенувана, както следва: Много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1000, <1/100), редки (>1/10,000, <1/1000) и много редки (<1/10,000).

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Чести:	Левкопения ¹
Нечести:	Еозинофилия
С неизвестна честота:	Неутропения ¹

Нарушения на имунната система

Нечести:	Свръхчувствителност
----------	---------------------



Много редки:	Анафилактична реакция⁶
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки:	Захарен диабет^{1, 5, 6}
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Замаяност⁴, сънливост², главоболие
Чести:	Синкоп⁴
Нечести:	Гърч¹, Синдром на неспокойните крака
Много редки:	Късна дискинезия⁶
Сърдечни нарушения	
Чести:	Тахикардия⁴
Съдови нарушения	
Чести:	Ортостатична хипотония⁴
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Ринит
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Сухота в устата, констипация, диспепсия
Хепато-билиарни нарушения:	
Редки:	Жълтеница⁶
Много редки:	Хепатит⁶
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки:	Ангиоедем⁶, синдром на Stevens-Johnson⁶
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Редки:	Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Симптоми на отказване (прекъсване)^{1, 8}
Чести:	Лека астения, периферен едем
Редки:	Малигнен невролептичен синдром¹
Изследвания	
Много чести:	Повишени нива на серумните триглицериди⁹ Повишен общ холестерол (главно LDL холестерол)¹⁰
Чести:	Увеличено тегло, повишени серумни трансминази (ALT, AST)³, намален неутрофилен брой, повишена кръвна захар до хипергликемични нива⁷
Нечести:	Повишени нива на гама-GT³

1 Вж. точка 4.4

2 Обичайно е да настъпи сънливост през първите две седмици на лечение, която като цяло се преодолява при продължително приложение на < Име на лекарствения продукт >.

3 Асимптоматично повишени нива на серумните трансминази (ALT, AST) или гама-GT са наблюдавани при някои пациенти, на които е приложен < Име на лекарствения продукт >. Тези повишавания обикновено са обратими при продължително лечение с < Име на лекарствения продукт >.

4 Както и при други антипсихотици с алфа1 адренергична блокерна активност, < Име на лекарствения продукт > често е възможно да причини ортостатична хипотония, свързана със замаяност, тахикардия и, при някои пациенти, синкоп, особено по време на началния период на коригиране на дозата (вж. точка 4.4).

5 Влошаване на предварително съществуващ диабет е съобщено в много редки случаи.

6 Изчислението на честотата на тези НЛР е взето само от постмаркетинговите данни

7 Кръвна захар на гладно $\geq 126 \text{ mg/dL}$ ($\geq 7.0 \text{ mmol/L}$) или кръвна захар след храна $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ($\geq 11.1 \text{ mmol/L}$), най-малко в един случай.



8 Следните симптоми на отказване са наблюдавани най-често при остри плацебо-контролирани, клинични изпитвания с монотерапия, които оценяват симптомите след прекъсване: безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяност и раздразнителност.

Честотата на тези реакции е намаляла значително 1 седмица след прекъсването.

9 Триглицериди ≥ 200 mg/dL (≥ 2.258 mmol/L) най-малко в един случай

10 Холестерол ≥ 240 mg/dL (≥ 6.2064 mmol/L) най-малко в един случай

Случаи на удължаване на QT, вентрикуларна аритмия, внезапна необяснима смърт, спиране на сърцето и torsades de pointes са съобщени при употребата на невролептици и се считат като прояви на класа лекарства.

Лечението с кветиапин е свързано с малки дозо-зависими понижения на нивата на тироидните хормони, особено на общия T_4 и свободния T_4 . Намалението на общия и свободния T_4 е максимално през първите две до четири седмици на лечение с кветиапин, без последващо намаление при продължително лечение. При почти всички случаи, прекъсването на лечението с кветиапин е свързано с обратимост на ефектите върху общия и свободния T_4 , независимо от продължителността на лечението. По-малки понижения на общия T_3 и обратимия T_3 са наблюдавани само при по-високи дози. Нивата на TBG са непроменени. Като цяло, реципрочно повишаване на TSH не е наблюдавано и няма индикации, че кветиапин причинява клинично значим хипотирозидизъм.

4.9 Предозиране

Фатален изход е съобщен при клинични изпитвания след остро предозиране с 13.6 грама и по време на пост-маркетинга с ниски дози от 6 грама само кветиапин. Независимо от това, преживяемост е съобщена след остри предозирания до 30 грама. По време на пост-маркетинга има много редки съобщения на предозиране само с кветиапин довели до смърт, кома или удължаване на QT.

Пациентите с предварително съществуваща сърдечно-съдова болест е възможно да имат повишен риск за ефектите на предозиране (вж. точка 4.4).

Като цяло, съобщените прояви и симптоми са резултат от прекомерно действие на познатите фармакологични ефекти на лекарството, като сънливост и седация, тахикардия и хипотония.

Няма специфичен антидот на кветиапин. В случаи на тежки прояви, трябва да се има пред вид възможността за участие на множество лекарства и се препоръчват процедури на интензивни грижи, включващи установяване и поддържане на дихателните пътища на пациента, осигуряване на адекватно насищане с кислород и вентилация и мониториране, и поддържане на сърдечно-съдовата система. Въпреки, че предпазването от абсорбция при предозиране не проучено, трябва да се предприеме стомашен лаваж (след интубиране, ако пациентът е в безсъзнание) и приложение на активен въглен и лаксатив.

Постоянното медицинско наблюдение и проследяване трябва да продължи до пълното възстановяване на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Антипсихотици
АТС код: N05A H04

Механизъм на действие:

Кветиапин е атипично антипсихотично лекарство. Кветиапин и активният метаболит в човешката плазма, N-дезалкил кветиапин взаимодействат с голям брой невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и N-дезалкил кветиапин показват афинитет към мозъчните серотонинови (5HT₂) и допаминови D₁- и D₂- рецептори. Смята се, че тази комбинация от рецепторен антагонизъм с по-висока селективност за 5HT₂ във връзка с D₂- рецепторите, допринася за клиничните антипсихотични свойства и слаби екстрапирамидни нежелани реакции (ЕНР) свързани с кветиапин. Като допълнение, N-дезалкил кветиапин има висок афинитет към норепинефриновия транспортер (NET). Кветиапин и N-дезалкил кветиапин имат, също така, висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните α₁ рецептори, с по-нисък афинитет към адренергичните α₂ и серотонинови 5HT_{1A} рецептори. Кветиапин няма оценен афинитет към холинергичните, мускариновите или бензодиазепиновите рецептори.

Фармакодинамични действия:

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност, като кондиционирано избягване. Той също блокира дейността на допаминовите агонисти, измерена поведенчески или електрофизиологично и повишава концентрациите на допаминовите метаболити, които са невротоксичен индекс на D₂-рецепторна блокада.

При пред-клинични тестове предсказващи ЕНР, кветиапин не прилича на стандартните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не причинява свръхчувствителност към допаминовия D₂-рецептор при хронично приложение. Кветиапин причинява само слаба катаlepsия при ефективни дози, блокиращи допаминовия D₂-рецептор. Кветиапин показва селективност към лимбичната система, като произвежда деполаризационна блокада на мезолимбичните, но не и на негростриатните допамин-съдържащи неврони при хронично приложение. Кветиапин показва минимална дистонична отговорност при халоперидол-чувствителни или лекарство-наивни Sebus маймуни след остро или хронично приложение. Резултатите от тези тестове предсказват, че кветиапин следва да има минимален ЕНР потенциал. Формулирана е хипотезата, че е възможно лекарства с по-нисък ЕНР потенциал да имат и по-нисък потенциал да предизвикват късна дискинезия (вж. точка 4.8)

Не е известно до каква степен метаболитът N-дезалкил кветиапин допринася за фармакологичната активност на кветиапин при хора.

Клинична ефикасност:

При три плацебо-контролирани изпитвания при пациенти с шизофрения, които употребяват различни дози кветиапин, няма разлики в честотата на ЕНР между групите лекувани с кветиапин и плацебо или при едновременна употреба на антихолинергици. Плацебо-контролирано изпитване, оценяващо фиксирани дози кветиапин в рамките на 75 до 750 mg/ден не показва данни за повишаване на ЕНР или едновременната употреба на антихолинергици.

При четири плацебо-контролирани изпитвания, оценяващи дози на кветиапин до 800 mg/ден при лечение на умерени до тежки манийни епизоди, две от всяко като монотерапия и комбинирана терапия с литий или дивалпроекс, няма разлики между групите, лекувани с кветиапин и плацебо по отношение честотата на ЕНР или при едновременна употреба на антихолинергици.



Липсата на индукция на ЕНР се счита за отличителна черта на атипичните антипсихотици.

При плацебо-контролирани изпитвания при пациенти в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция, честотата на сърдечно-съдовите нежелани реакции на 100 пациент години не е по-висока при пациентите, лекувани с кветиапин, отколкото при пациентите, лекувани с плацебо.

За разлика от много други антипсихотици, кветиапин не води до продължителни повишавания на пролактин, което се смята за отличителна черта на атипичните антипсихотици. При клинично изпитване с многократни фиксирани дози при пациенти с шизофрения няма разлики в пролактиновите нива при завършване на проучването, между кветиапин в препоръчвания дозов интервал и плацебо.

При лечение на умерени до тежки манийни епизоди при две изпитвания с монотерапия, кветиапин показва превъзхождаща ефикасност в сравнение с плацебо при намаляване на манийните симптоми след 3 и 12 седмици. Няма данни от продължителни проучвания, които да демонстрират ефикасността на кветиапин да предпазва от последващи манийни или депресивни епизоди. Данните за кветиапин в комбинация с дивалпроекс или литий при умерени до тежки манийни епизоди след 3 и 12 седмици са ограничени. Независимо от това, комбинираната терапия се понася добре. Данните показват събирателен ефект при седмица 3. Второ проучване не показва събирателен ефект при седмица 6. Няма данни за комбинирана терапия след седмица 6.

Средната медианна доза на кветиапин от последната седмица при повлиялите се е приблизително 600 mg/ден, а приблизително 85% от повлиялите се са в дозовия интервал от 400 до 800 mg/ден.

Клиничните изпитвания показват, че кветиапин е ефективен когато се дава два пъти на ден, въпреки, че кветиапин има фармакокинетичен полуживот приблизително 7 часа. Това допълнително е потвърдено от данни от проучване с позитрон емисионна томография (ПЕТ), което показва, че при кветиапин, 5HT₂- и D₂-рецепторната заетост се поддържа до 12 часа. Безопасността и ефикасността на дози над 800 mg/ден не е оценена.

Продължителната ефикасност на кветиапин за предпазване от рецидиви не е проверена при затворени клинични изпитвания. При отворен-етикет клинични изпитвания при пациенти с шизофрения, кветиапин е ефективен при поддържане на клиничното подобряване по време на продължителна терапия при пациенти, които показват начален отговор на лечението, подсказващ продължителна ефикасност.

При плацебо-контролирани изпитвания с монотерапия при пациенти с изходен брой на неутрофили $\geq 1.5 \times 10^9/L$, честотата на поне една поява на неутрофилен брой $< 1.5 \times 10^9/L$ е 1.72% при пациенти, лекувани с кветиапин, в сравнение с 0.73% при пациенти, лекувани с плацебо. При всички клинични изпитвания (плацебо-контролирани, с отворен етикет, активен сравнител; пациенти с изходен брой на неутрофили $\geq 1.5 \times 10^9/L$), честотата на поне една поява на неутрофилен брой $< 0.5 \times 10^9/L$ е 0.21% при пациенти, лекувани с кветиапин, в сравнение с 0% при пациенти, лекувани с плацебо и честотата на $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$ е 0.75% пациенти, лекувани с кветиапин и 0.11% пациенти, лекувани с плацебо.

Фармакокинетични свойства

Кветиапин се абсорбира добре и се метаболизира в голява степен след перорално приложение.



Бионаличността на кветиапин не се повлиява значително от приема на храна. Приблизително 83% от кветиапин е свързан с плазмените протеини. Стационарните пикови моларни концентрации на активния метаболит N-дезалкил кветиапин са 35% от тези на кветиапин. Елиминационният полуживот на кветиапин и N-дезалкил кветиапин е приблизително 7 и 12 часа съответно.

Фармакокинетиката на кветиапин и N-дезалкил кветиапин е линейна в рамките на одобрения дозов интервал. Кинетиката на кветиапин не се различава при мъже и жени.

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

Средният плазмен клирънс на кветиапин е намален приблизително с 25% при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$), но индивидуалните стойности на клирънса са в рамките на здравите хора. Средната моларна дозова фракция от свободния кветиапин и активния плазмен човешки метаболит N-дезалкил кветиапин е отделена в урината <5%.

Кветиапин е метаболизиран в голяма степен в черния дроб, като сродно съединение което отговаря за по-малко от 5% от свързания с лекарството непроменен материал в урината или фекалиите, след приложението на изотопно-белязан кветиапин. Приблизително 73% от радиоактивността се отделя в урината и 21% във фекалиите. Средният плазмен клирънс на кветиапин е намален приблизително с 25% при пациенти с познато чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин е метаболизиран в голяма степен в черния дроб, повишени плазмени нива се очакват при пациенти с чернодробно увреждане. Възможно е да е необходимо коригиране на дозата при тези пациенти (вж. 4.2 Дозировка и начин на приложение).

In vitro изследвания установяват, че CYP3A4 е главният ензим, отговорен за цитохром P450 медиацията на метаболитизъм на кветиапин. N-дезалкил кветиапин е главно образуван и елиминиран чрез CYP3A4.

Установено е, че кветиапин и няколко от неговите метаболити (включително N-дезалкил кветиапин) са слаби инхибитори на дейността на човешкия цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 *in vitro*. *In vitro* CYP инхибиране се наблюдава само при концентрации, приблизително 5 до 50 пъти по-високи, от тези в дозов интервал от 300 до 800 mg/ден при хора. Въз основа на тези *in vitro* резултати, е малко вероятно едновременното приложение на кветиапин с други лекарства да причини клинично значимо лекарствено инхибиране на цитохром P450 медиацията на метаболитизъм на другото лекарство. При проучвания при животни изглежда, че кветиапин може да индуцира P450 ензимите. Въпреки това, при специфично проучване на взаимодействието при психотични пациенти, не е установено повишаване на дейността на цитохром P450 след приложение на кветиапин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за генотоксичност в серии от *in vitro* и *in vivo* изпитвания за генотоксичност. При лабораторни животни, при клинично значими експозиционни нива, са наблюдавани следните отклонения, които до този момент не са потвърдени при продължително клинично изследване:

При плъхове е наблюдавано пигментно отлагане в тироидната жлеза, хипертрофия на тироидните фоликулни клетки и аденома. При *supimus* маймуни е наблюдавана хипертрофия на тироидните фоликулни клетки, понижаване на плазмените нива на T₃.



понижена концентрация на хемоглобин и понижен брой на червените и бели кръвни клетки, а при кучета помътняване на лещата и катаракти.

Като се вземат под внимание тези находки, ползите от лечението с кветиапин трябва да се преценят срещу рисковете за безопасността на пациента.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Хипромелоза 2910 (E464)
Калциев хидроген фосфат дихидрат
Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Натриев нишестен гликолат Туре А
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза рН 102
Талк
Силика гел, колоиден безводен

Филмово покритие:

25mg:

Железен оксид червен и жълт (E 172)
Хипромелоза 2910 (E464)
Титаниев диоксид (E171)
Макрогол 400
FD+C жълто #6 / сънсет жълто FCF алуминиев лейк (E110)

100 mg:

Жълт железен оксид (E 172)
Хипромелоза 2910 (E464)
Титаниев диоксид (E171)
Макрогол 400

150 mg:

Жълт железен оксид (E 172)
Хипромелоза 2910 (E464)
Титаниев диоксид (E171)
Макрогол 400
Хидроксипропил целулоза (E463)
Талк

200 & 300 mg:

Хидроксипропил целулоза (E463)
Хипромелоза 2910 (E464)
Талк
Титаниев диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



6.3 Срок на годност

От 30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Данни за опаковката

Непрозрачни PVC/алуминиеви блистери

Опаковки:

25mg, 100mg, 150mg, 200mg & 300mg

– 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 & 240 таблетки (в блистер по 10)

4-дни Начален пакет

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ICN Polfa Rzeszów S.A.

2 Przemysłowa Street

35-959 Rzeszów

Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

