

ОДОБРЕНО!

ДАТА 6/15/09. 11.09

КЪМ БУ № 20090225/21.05.09

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кветиапин GSK 25 mg филмирани таблетки/Quetiapine GSK 25 mg film-coated tablets
Кветиапин GSK 100 mg филмирани таблетки/Quetiapine GSK 100 mg film-coated tablets
Кветиапин GSK 200 mg филмирани таблетки/Quetiapine GSK 200 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Кветиапин GSK 25 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 25 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапин фумарат).
Помощно вещество: лактоза монохидрат, съответстваща на 4,9 mg лактоза, безводна.

Кветиапин GSK 100 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 100 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапин фумарат).
Помощно вещество: лактоза монохидрат, съответстваща на 20 mg лактоза, безводна.

Кветиапин GSK 200 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 200 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапин фумарат).
Помощно вещество: лактоза монохидрат, съответстваща на 39,3 mg лактоза, безводна.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Кветиапин GSK 25 mg филмирани таблетки представляват кръгли, двойно изпъкнали, светло оранжеви таблетки с гравирен надпис "Q" от едната страна.

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

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на шизофрения.

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Кветиапин GSK трябва да бъде прилаган два пъти дневно с или без храна.



Възрастни

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

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

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

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

Пациенти в напреднала възраст

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

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

Деца и подрастващи

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

Бъбречна недостатъчност

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

Чернодробна недостатъчност

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

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

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Едновременно приложение с инхибитори на цитохром P450 3A4, като HIV протеазни инхибитори, азолови противогъбични продукти, еритромицин, кларитромицин и нефазодон е противопоказано (вж. точка 4.5).



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сърдечно-съдови заболявания

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

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

Гърчове

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

Екстрапирамидна симптоматика (ЕПС)

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

Късна дискинезия

При поява на признаци и симптоми на късна дискинезия, трябва да се обсъди намаление на дозата или прекратяване на приема на кветиапин (вж. точка 4.8).

Невролептичен малигнен синдром

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

Тежка неутропения

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

Взаимодействия

За пълния списък на взаимодействията, вижте точка 4.5.

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



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

Да се избягва едновременно приложение с други невролептици.

Хипергликемия

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

Липиди

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

Удължаване на QT-интервала

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

Симптоми на отнемане

Остри симптоми на отнемане, включващи гадене, повръщане и безсъние, са били описани след внезапно прекъсване на приема на антипсихотици, включително кветиапин. Препоръчва се постепенно преустановяване на приема.

Лица в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция

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

Механизмът на този повишен риск е неизвестен. Повишен риск не може да бъде изключен за други антипсихотици или други групи пациенти. Кветиапин трябва да бъде използван с внимание при пациенти с повишен риск от мозъчен инсулт. В мета-анализ на антипсихотици е било съобщено, че при пациентите в напреднала възраст с психози, свързани с деменция има повишен риск от смърт в сравнение с тези, приемали плацебо. Честотата на смъртност при пациенти, третирани с кветиапин в две плацебо-контролирани проучвания с продължителност 10 седмици при същата популация (n=710; средна възраст 83 години, граници: 56-99 години) е била 5.5%.



сравнение с 3.2% в плацебо групата. Пациентите в тези проучвания са починали по различни причини, съответстващи на очакванията за тази популация. Тези данни не показват причинно-следствена връзка между лечението с кветиапин и смъртта при възрастни пациенти с деменция.

Допълнителна информация

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

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

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

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

Цитохром P450 (CYP) 3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450-медирания метаболизъм на кветиапин. В изследване за проучване на лекарствени взаимодействия при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (25 mg) и кетоназол (CYP3A4 инхибитор) води до 5–8 кратно повишаване на AUC за кветиапин. Въз основа на това, едновременното приложение на кветиапин и CYP3A4 инхибитори е противопоказано. Приемането на кветиапин със сок от грейпфрут също не се препоръчва.

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

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



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

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

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

Фармакокинетиките на валпроевата киселина и кветиапин не се променят в клинично значима степен при едновременното им приложение.

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

4.6. Бременност и кърмене

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

Степента, до която кветиапин се екскретира с майчиното мляко е неизвестна. По тази причина жените, които кърмят трябва да избягват кърменето докато приемат кветиапин.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

Подобно на другите антипсихотици, с приема на кветиапин се свързват покачване на телесното тегло, синкоп, невролептичен малигнен синдром, левкопения, неутропения и периферни отоци.



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

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

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Левкопения ³
Нечести:	Еозинофилия
Неизвестни:	Неутропения ³
Нарушения на имунната система	
Нечести:	Свръхчувствителност
Много редки:	Анафилактична реакция ⁶
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много редки:	Захарен диабет ^{1,5,7}
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Замайване ⁴ , сомнолентност ² , главоболие
Чести:	Синкоп ⁴
Нечести:	Гърчове, синдром на неспокойните крака ¹
Много редки:	Късна дискинезия ⁶
Сърдечни нарушения	
Чести:	Тахикардия ⁴
Съдови нарушения	
Чести:	Ортостатична хипотония ⁴
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Ринит
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Сухота в устата, запек, диспепсия
Хепато-билиарни нарушения	
Редки:	Жълтеница ⁶
Много редки:	Хепатит ⁶
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки:	Ангиедема ⁶ , синдром на Stevens-Johnson ⁶
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Редки:	Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести:	Лека астения, периферни отоци
Редки:	Невролептичен малигнен синдром



Изследвания Чести: Нечести:	Покачване на теллото, повишаване на серумните трансаминази (ALT, AST) ³ , намаление броя на неутрофилите, повишение на стойностите на кръвната захар до хипергликемични нива ⁷ Повишаване на нивата на gamma-GT ³ , повишаване на нивата на серумните тлиглицериди след нахранване, повишаване стойностите на общия холестерол (основно LDL холестерол)
--	---

(1) Вж. точка 4.4

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

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

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

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

(6) Изчисленията за честотата на нежеланите реакции са на база данните от посмаркетингови проучвания.

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

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

Лечението с кветиапин е свързано със слаби доза-зависими понижения на нивата на тиреоидните хормони, специално на общия T₄ и свободния T₄. Понижението на общия и свободен T₄ е максимално в рамките на първите две до четири седмици на лечението, без по-нататъшно намаляване при продължително лечение. В почти всички случаи, прекъсването на лечението с продукта е свързано с обръщане на ефектите върху общия и свободен T₄, независимо от продължителността на лечението. По-малко понижение на общия T₃ и обратим T₃ са установени само при използване на високи дози. Нивата на тироксин-свързващия глобулин (TBG) са били непроменени и най-общо, реципрочно повишение на ТСХ не е било установено, без индикация, че кветиапин предизвиква клинично значим хипотиреоидизъм.

4.9. Предозиране

Фатален изход е докладван в клинично проучване след остро предозиране с 13,6 g, и постмаркетингово при използване на продукта в дози от 6 g, приет самостоятелно. В същото време, е съобщено за случай на преживяване при остро предозиране след прием на 30 g. Има много редки постмаркетингови съобщения за предозиране със самостоятелно приет кветиапин, водещо до смърт или кома, или удължаване на QT-интервала.



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

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

Няма специфичен антидот на кветиапин. В случаи на тежка интоксикация, трябва да се обмисли възможността от прием на множество лекарства, като се препоръчва предприемане на интензивни мерки, включително освобождаване и поддържане на свободни дихателни пътища, осигуряване на адекватна оксигенация и вентилация, мониториране и поддържане на сърдечно-съдовата система.

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Кветиапин е атипичен антипсихотичен продукт. Кветиапин и активният метаболит N-дезалкил кветиапин взаимодействат с голям брой невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и N-дезалкил кветиапин показват афинитет към серотониновите (5HT₂) рецептори в мозъка, както и към мозъчните допаминови D₁ и D₂ рецептори. Вероятно тази комбинация от рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 5HT₂ и по-слаба към D₂ рецепторите обуславя антипсихотичните свойства и предразположението към леки екстрапирамидни симптоми (ЕПС) на кветиапина. Допълнително, N-дезалкил кветиапин има висок афинитет към норепинефриновия преносител (NET). Кветиапин и N-дезалкил кветиапин също така имат висок афинитет към хистаминергичните и адренергични α₁ рецептори и по-нисък афинитет към адренергичните α₂ рецептори и серотонин 5HT_{1A} рецепторите. Кветиапин няма значим афинитет към холинергичните мускаринови или бензодиазепинови рецептори.

Фармакодинамични ефекти

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност, като условно рефлекторно избягване. Той също така блокира ефектите на допаминовите агонисти, което се демонстрира поведенчески или електро-физиологично и повишава метаболитните концентрации на допамин, което е невро-химична изява на блокиране на D₂ рецепторите. Не е известно в каква степен N-дезалкил кветиапин допринася за фармакологичната активност на кветиапин при хора.

В предклинични изпитвания, в които е изпитвана тенденцията за предизвикване на екстрапирамидна симптоматика, кветиапин има атипичен профил и се отделя от стандартните антипсихотични лекарства. Кветиапин не води до развитие на свръхчувствителност на допаминовите D₂ рецептори след хронично приложение.



Кветиапин води само до слаба каталепсия в доза, водеща до ефективно блокиране на допаминовите D₂ рецептори. Кветиапин показва селективност по отношение на лимбичната система чрез предизвикване на деполяризираща блокада на мезолимбичния дял, но не и на нигростриалните допамин-съдържащи неврони след хронично приложение. Кветиапин показва минимална склонност да предизвиква дистония в халоперидол-сенситивизирани или при нетретирани с лекарства маймуни *Sebus* след остро и хронично приложение. Резултатите от тези изследвания дават основание да се предположи, че кветиапин трябва да притежава минимална способност да предизвиква развитие на екстрапирамидна симптоматика. Има хипотеза, предполагаща, че лекарства, които имат ниска склонност към предизвикване на екстрапирамидна симптоматика имат също така и нисък потенциал да предизвикват и развитие на късна дискинезия (вж. точка 4.8).

Клинична ефикасност

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

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

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти в напреднала възраст със, свързана с деменция психоза, случаите на мозъчно-съдови инциденти на 100 пациенти не е по-висок в групата пациенти, третирани с кветиапин, в сравнение с групата, третирана с плацебо.

За разлика от другите антипсихотици, кветиапин не води до постоянно покачване на пролактин, което е характерно за другите атипични антипсихотици. В клинични изпитвания, включващи пациенти с шизофрения, при многократно приложение на фиксирана доза не са установени разлики в края на изследването в нивата на пролактин, между групите, приемали кветиапин в препоръчани дозови граници и групите, приемали плацебо.

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



Друго проучване не показва такъв ефект на 6-та седмица от лечението. Няма данни относно комбинацията след 6-та седмица.

Стойността на средната медианна доза кветиапин от последната седмица на лечение при пациентите, при които е налице клиничен отговор е средно 600 mg и приблизително 85% от тези пациенти са в дозови граници от 400 до 800 mg дневно. Клиничните изпитвания са демонстрирали, че кветиапин е ефективен, когато се прилага два пъти дневно, въпреки, че плазменният му полуживот е приблизително 7 часа. Това е подкрепено и с данните от позитрон-емисионно томографско изследване, което идентифицира, че блокирането на 5HT₂ и D₂ рецепторите от кветиапин се поддържа най-много до 12 часа. Безопасността и ефикасността на дози по-големи от 800 mg/дневно не е била оценявана.

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

5.2. Фармакокинетични свойства

Кветиапин се резорбира добре и бързо се метаболизира след перорално приложение. Бионаличността му не се повлиява значително от приложението на храна.

Приблизително 83% от кветиапин се свързва с плазмените протеини. Равновесната пикова моларна концентрация на активния метаболит N-дезалкил кветиапин е 35% от тази, установена за кветиапин. Времената на плазменния полуживот за кветиапин и N-дезалкил кветиапин са приблизително 7 часа и 12 часа, съответно.

Фармакокинетиката на quetiapine и N-дезалкил кветиапин са линейни в границите на одобрения дозов режим. Няма разлика между мъже и жени в кинетиката на кветиапин. Средният клирънс на кветиапин при лица в напреднала възраст е средно 30 до 50% по-нисък от този при възрастни между 18 и 65 години.

Средният плазмен клирънс се намалява приблизително с 25% при лица с тежки бъбречни нарушения (креатининов клирънс под 30 ml/min/1.73m²), но стойностите на индивидуалния клирънс са в границите на тези на нормалните индивиди. Чрез урината се елиминират по-малко от 5% от средната моларна доза-фракция на свободния кветиапин и активния метаболит N-дезалкил кветиапин.

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

In vitro изследвания са установили, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медиран метаболизъм на кветиапин. Основно се образува дезалкил кветиапин, който се елиминира от CYP3A4.



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

Изследвания при животни показват, че кветиапин може да индуцира цитохром P450 ензимите. Въпреки това, при специфични изследвания за определяне на взаимодействия при пациенти с психоза, не е наблюдавано повишаване активността на цитохром P450 след приложение на кветиапин.

5.3. Предклинични данни за безопасност

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

Пигментни отлагания в щитовидната жлеза при плъхове; при маймуни (*Macaca fascicularis*) е наблюдавана хипертрофия на тироидните фоликуларни клетки, намаление на плазмените нива на T₃, понижаване концентрацията на хемоглобина и намаление броя на червените и бели кръвни клетки; при кучета – опалесценция на лещата и катаракта.

Вземайки предвид тези данни, ползата от лечението с кветиапин трябва да бъде балансирана съобразно риска за безопасността на пациента.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Целулоза, микрокристална

Повидон К29-32

Калциев хидроген фосфат дихидрат

Нишестен натриев гликолат (тип А)

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Филмово покритие на таблетката:

Хипромелоза бсР (Е 464)

Лактоза монохидрат

Макрогол 3350

Триацетин

Титаниев диоксид (Е 171)

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

Червен железен оксид Е172 (само в 25 mg)



6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5. Данни за опаковката

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

Quetiapine GSK 25 mg film-coated tablets: 30, 60, 90, 100 таблетки.

Quetiapine GSK 100 mg film-coated tablets: 30, 60, 90, 100 таблетки.

Quetiapine GSK 200 mg film-coated tablets: 30, 60, 90, 100 таблетки.

Опаковка за таблетки:

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

Quetiapine GSK 100 mg film-coated tablets: 100, 250 таблетки.

Quetiapine GSK 200 mg film-coated tablets: 250 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

ГлаксоСмитКлайн ЕООД

1408 София, ул. Димитър Манов, бл. 10

България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090225 - Quetiapine GSK 25 mg film-coated tablets

20090226 - Quetiapine GSK 100 mg film-coated tablets

20090228 - Quetiapine GSK 200 mg film-coated tablets

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

Дата на първо разрешаване: 21 май 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

