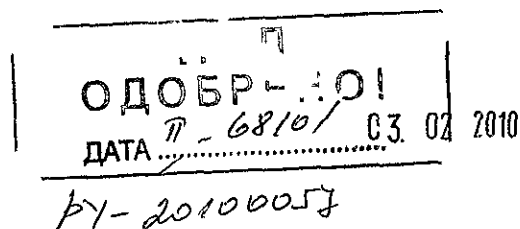


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Квелукс 100 mg филмирани таблетки
Kvelux 100 mg film-coated tablets

Квелукс 200 mg филмирани таблетки
Kvelux 200 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Квелукс 100 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg кветиапин (като кветиапин фумарат)
Помощно вещество: 19,66 mg лактоза (като лактоза монохидрат) за филмирана таблетка.

Квелукс 200 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg кветиапин (като кветиапин фумарат)
Помощно вещество: 39,33 mg лактоза (като лактоза монохидрат) за филмирана таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Квелукс 100 mg филмирани таблетки:

Жълта, кръгла (с диаметър 8,8 mm) филмирана таблетка с делителна черта под формата на кръст от едната страна.
Таблетката може да бъде разделена на равни четвъртини.

Квелукс 200 mg филмирани таблетки:

Бяла, кръгла (с диаметър 11,5 mm) филмирана таблетка с делителна черта под формата на кръст от едната страна.
Таблетката може да бъде разделена на равни четвъртини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на шизофрения.

Лечение на умерени до тежки манийни епизоди.

Лечение на сериозни депресивни епизоди при биполярни разстройства.

Кветиапин не е показан за превенция на рецидив на маниакални или депресивни епизоди.

4.2 Дозировка и начин на приложение



Кветиапин може да се прилага с или без храна.

Възрастни

За лечение на шизофрения:

Кветиапин трябва да се приема два пъти дневно.

Общата дневна доза за първите 4 дни от терапията е 50 mg кветиапин (ден 1), 100 mg кветиапин (ден 2), 200 mg кветиапин (ден 3) и 300 mg кветиапин (ден 4).

От ден 4 нататък дозата трябва да бъде титрирана до обичайната ефективна доза от 300 до 450 mg кветиапин дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на всеки пациент, дозата може да бъде адаптирана в границите от 150 до 750 mg кветиапин дневно.

За лечение на манийни епизоди, свързани с биполарно разстройство:

Кветиапин трябва да се приема два пъти дневно.

Общата дневна доза за първите четири дни от терапията е 100 mg кветиапин (ден 1), 200 mg кветиапин (ден 2), 300 mg кветиапин (ден 3) и 400 mg кветиапин (ден 4). Последващо адаптиране на дозата до 800 mg кветиапин дневно до ден 6 трябва да се прави с нарастване от не повече от 200 mg кветиапин дневно.

Дозата може да бъде адаптирана в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на всеки пациент в границите от 200 до 800 mg кветиапин дневно. Обичайната ефективна доза е в границите от 400 до 800 mg кветиапин дневно.

За лечението на депресивни епизоди при биполарно разстройство:

Кветиапин трябва да се приема веднъж дневно преди лягане.

Общата дневна доза за първите четири дни от терапията е 50 mg кветиапин (ден 1), 100 mg кветиапин (ден 2), 200 mg кветиапин (ден 3) и 300 mg кветиапин (ден 4). Препоръчителната доза е 300 mg кветиапин. При клинични проучвания не е наблюдавана допълнителна полза при групата, приемаща 600 mg, в сравнение с групата с 300 mg (вж.точка 5.1). Възможно е отделни пациенти да имат полза от дозата от 600 mg. Приемът на дози, по-високи от 300 mg кветиапин трябва да се започва само от лекари с опит в лечението на биполарно разстройство. Клинични проучвания за показали, че в случай на проблеми, свързани с поносимостта при някои пациенти, може да се обмисли намаляване на дозата до минимум от 200 mg кветиапин.

Възрастни пациенти над 65 години

Както при други антипсихотици, кветиапин трябва да се прилага внимателно при пациенти в напреднала възраст, особено в началния период на дозиране. Може да се наложи по-бавно титриране на дозата, а дневната терапевтична доза да е по-ниска от тази при по-млади пациенти, в зависимост от терапевтичния отговор и поносимостта при всеки отделен пациент. Установено е намаляване на средния плазмен клирънс на кветиапин с 30-50% при пациенти в напреднала възраст в сравнение с по-млади пациенти.

Не е правена оценка на ефикасността и безопасността при пациенти над 65 години с депресивни епизоди в рамките на биполарно разстройство.

Деца и юноши под 18-годишна възраст

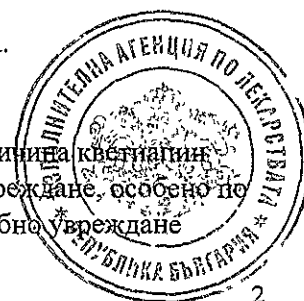
Не е правена оценка на безопасността и ефикасността на кветиапин при деца и юноши.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане не е необходимо коригиране на дозата.

Чернодробно увреждане

Кветиапин се метаболизира в значителна степен в черния дроб. По тази причина кветиапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с известно чернодробно увреждане, особено по време на началния период на дозиране. При пациенти с известно чернодробно увреждане



трябва да се започне с 25 mg кветиапин дневно. Дозата трябва да се повишава с 25 до 50 mg дневно до достигане на ефективната доза, в зависимост от клиничния отговор и поносимостта при отделния пациент.

Забележка

В случай на дози, които не могат да се постигнат/приложат с тези лекарствени продукти, могат да се използват други налични продукти, съдържащи кветиапин в по-малки количества.

4.3 Противопоказания

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

Едновременното приложение на инхибитори на цитохром Р 450 3А4, като HIV протеазните инхибитори, азоловите антимикотици, еритромицин, кларитромицин и нефазодон, е противопоказано (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Самоубийство/самоубийствени мисли или влошаване на клиничното състояние

Депресията при биполярното разстройство е свързано с повишен риск от самоубийствени мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Рискът съществува до възникването на значителен рецидив. Тъй като е възможно да няма подобрене през първите няколко седмици или по-дълъг период от лечението, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани до началото на подобряването. Като общ клиничен опит се счита, че рискът от самоубийство може да нарасне през началните етапи от възстановяването.

При клинични проучвания на пациенти със значителни депресивни епизоди при биполярно разстройство е наблюдаван повишен риск от събития, свързани със самоубийство, при млади пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с кветиапин, в сравнение с пациенти, лекувани с плацебо (съответно 3,0% спрямо 0%).

Сомнолентност

Лечението с кветиапин е свързано с появата на сомнолентност и подобни симптоми като седирание (вж. точка 4.8). При клинични проучвания за лечение на пациенти с биполярна депресия появата обикновено е през първите 3 дни от лечението и предимно е от лека до умерена степен. Възможно е пациенти с биполярна депресия, които изпитват тежка сомнолентност, да се нуждаят от по-чест контакт в продължение на 2 седмици от възникването на сомнолентност или докато настъпи подобрене на симптомите, като може да се наложи обмисляне на спиране на лечението.

Сърдечно-съдови заболявания

Кветиапин трябва да се прилага внимателно при пациенти с известно сърдечно-съдово или мозъчно-съдово заболяване, или други състояния, предразполагащи към хипотония. Кветиапин може да предизвика ортостатична хипотония, особено през периода на първоначално титриране на дозата и по тази причина, ако това се случи, трябва да се обмисли намаляване на дозата или постепенно титриране.

Гърчове

В контролирани клинични проучвания няма разлика в честотата на поява на гърчове при пациенти, лекувани с кветиапин или с плацебо. Препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за гърчове (вж. точка 4.8).



Екстрапирамидни симптоми

В плацебо контролирани клинични проучвания кветиапин е свързан с повишена честота на екстрапирамидните симптоми (ЕПС) в сравнение с плацебо при пациенти с тежки депресивни епизоди при биполярно разстройство (вж.точка 4.8).

Късна дискинезия

Ако се появят признаци и симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекратяване на приема на кветиапин (вж.точка 4.8).

Невролептичен малигнен синдром

Невролептичният малигнен синдром е бил свързан с лечение с антипсихотични лекарства, в т.ч. кветиапин (вж.точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променено психично състояние, мускулна ригидност, автономна нестабилност и повишена креатинфосфокиназа. Ако това се случи, лечението с кветиапин трябва да се прекрати и да се приложи подходящо поддържащо лечение.

Тежка неутропения

При 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 лекарството. Постмаркетинговият опит показва, че след прекратяване на лечението с кветиапин левкопенията и/или неутропенията се преодоляват. Възможните рискови фактори за неутропения включват предшестващ нисък брой на левкоцитите (БКК) и анамнеза за неутропения, индуцирана от някои лекарства. Кветиапин трябва да бъде спрял при пациенти с брой на неутрофилите $<1,0 \times 10^9/L$. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция, а броят на неутрофилите да се проследява (докато не надхвърли $1,5 \times 10^9/L$) (вижте точка 5.1).

Взаимодействия

Вж. точка 4.5.

Едновременната употреба на кветиапин с мощни индуктори на чернодробните ензими като карбамазепин и фенитоин съществено понижава плазмените концентрации на кветиапин, което би могло да промени ефикасността на лечението с кветиапин. При пациенти, получаващи индуктори на чернодробните ензими, лечение с кветиапин трябва да започва, само ако лекуващият лекар счита, че ползите от кветиапин надвишават рисковете от отстраняване на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна на индуктора да се извършва постепенно и, ако е необходимо, да бъде заменен с не-индуктор (напр.натриев валпроат).

Хипергликемия

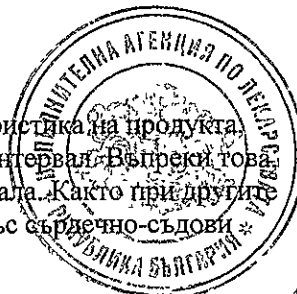
По време на лечение с кветиапин е съобщавано за хипергликемия или обостряне на вече съществуващ диабет. При пациенти диабетици и такива с рискови фактори за развитие на захарен диабет се препоръчва подходящо клинично наблюдение (вж. също точка 4.8).

Липиди

При клинични проучвания с кветиапин е наблюдавано повишаване на триглицеридите и холестерола (вж. също така точка 4.8). Повишените нива на липидите трябва да се третираат както е клинично обосновано.

Удължаване на QT-интервала

При клинични проучвания и употреба в съответствие с кратката характеристика на продукта кветиапин не е свързан с персистиращо удължаване на абсолютния QT-интервал. Въпреки това при предозиране (вж.точка 4.9) е наблюдавано удължаване на QT-интервала. Както при другите антипсихотици, кветиапин трябва да се прилага внимателно при болни със сърдечно-съдови



заболявания или с фамилна анамнеза за наблюдавано удължаване на QT-интервала. Кветиапин трябва да се прилага внимателно и когато е предписан едновременно с лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала, както и при едновременно с антипсихотици, особено при пациенти в напреднала възраст, пациенти със синдром на вродено удължаване на QT-интервала, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагниемия (вж.точка 4.5).

Отнемане

Остри симптоми на отнемане като безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, световъртеж и раздразнителност са описани при внезапно преустановяване на приема на кветиапин. Препоръчва се постепенно преустановяване на лечението в продължение на най-малко две седмици (вж.точка 4.8).

Пациенти в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция

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

При рандомизирани, плацебо контролирани проучвания с някои атипични антипсихотици при дементно болни, е установено приблизително трикратно увеличение на риска от мозъчно-съдови нежелани събития. Механизмът за този увеличен риск не е известен. Повишеният риск не може да бъде изключен по отношение на други антипсихотици или популации от пациенти. Кветиапин трябва да се използва внимателно при пациенти с рискови фактори за мозъчен инсулт.

При мета-анализ на атипични антипсихотични лекарствени продукти се съобщава, че е налице повишен риск от смърт при пациентите в напреднала възраст с психоза, свързана с деменция в сравнение с плацебо. Въпреки това, при две 10-седмични плацебо контролирани проучвания с кветиапин при същата популация пациенти (n=710, средна възраст 83 години, диапазон 56-99 години), е отчетен риск от смъртност при третирани с кветиапин пациенти от 5,5% спрямо 3,2 % при групата с плацебо. Пациентите в тези проучвания са починали по различни причини, които отговарят на очакванията за тази популация. Тези данни не установяват причинно-следствена връзка между лечението с кветиапин и смъртта при пациенти в напреднала възраст с деменция.

Допълнителна информация

Данните от проучвания на кветиапин в комбинация с дивалпрокс или литий при остри умерено тежки до тежки манийни епизоди са ограничени, въпреки че комбинираното лечение е било с добра поносимост (вж.точки 4.8 и 5.1). Данните от тези проучвания показват адитивни ефекти на третата седмица от лечението.

Филмираните таблетки Квелукс съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

С оглед на първичните му ефекти върху централната нервна система, кветиапин трябва да се прилага внимателно в комбинация с други лекарствени продукти с централно действие и алкохол.

Цитохром Р 450 (СУР) 3 А4 е ензим, който е първично отговорен за цитохром Р 450 медирания метаболизъм на кветиапин. В проучване при здрави доброволци при едновременно прилагане на кветиапин (доза от 25 mg) кетоконазол, СУР3А4 инхибитор, е установено от 5- до 8-кратно повишаване на АUC на кветиапин. Въз основа на тези данни, едновременната употреба на кветиапин с СУР3А4 инхибитори е противопоказано. Също така, не се препоръчва прием на кветиапин със сок от грейпфрут.

При проучване с многократно дозиране при пациенти за оценка на фармакокинетиката на кветиапин, приеман преди и по време на лечение с карбамазепин (известен индуктор на



чернодробните ензими), едновременното приложение с този медикамент значително е повишило клирънса на кветиапин. Повишаването на клирънса е намалило системната експозиция на кветиапин (определена чрез AUC) до средно 13% от експозицията при самостоятелното прилагане на кветиапин, въпреки че при някои пациенти е наблюдаван по-голям ефект. Това взаимодействие може да доведе до по-ниски плазмени концентрации, което би могло да окаже влияние върху ефикасността на лечението с кветиапин. Едновременното приложение на кветиапин с фенитоин (друг индуктор на микрозомални ензими) предизвиква значително повишаване на клирънса на кветиапин с приблизително 450%. Пациентите, които приемат индуктор на чернодробните ензими трябва да започват лечение с кветиапин, само ако лекуващият лекар прецени, че ползата от кветиапин надвишава риска от отнемането на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в лечението с индуктори на чернодробни ензими да се извършва постепенно. При необходимост, това лекарство може да се замени с не-индуктор (напр. натриев валпроат) (вж. също точка 4.4).

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

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременно приложение на антипсихотиците рисперидон или халоперидол. При едновременен прием на кветиапин и тиоридазин, обаче, е установено повишаване на клирънса на кветиапин с приблизително 70%.

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременно приложение със симетидин.

Фармакокинетиката на лития не се променя значително при едновременно приложение с кветиапин.

Фармакокинетиката на натриев валпроат и кветиапин не се променя в клинично значима степен при съвместен прием.

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия с често използвани сърдечно-съдови лекарства.

Трябва да се внимава при едновременното приложение на кветиапин с лекарствени продукти, които предизвикват електролитен дисбаланс или удължават QT-интервала.

4.6 Бременност и кърмене

Безопасността и ефикасността на кветиапин по време на бременност при хора не са доказани. Досега, от проведените изследвания върху опитни животни, няма индикации за увреждания, въпреки че не са проучени възможните ефекти върху феталното око. Поради това, кветиапин трябва да се използва по време на бременност, само ако ползите оправдават потенциалните рискове. При проследяване на бременности, при които е прилаган кветиапин, са наблюдавани неонатални симптоми на отнемане.

Степента на излъчване на кветиапин в майчиното мляко е неизвестна. По тази причина, жените, които кърмят, трябва да бъдат съветвани да избягват кърменето по време на приема на кветиапин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране или работа с машини

Имайки предвид първичните ефекти върху централната нервна система, кветиапин може да



окаже влияние върху дейностите, които изискват психична концентрация. Поради това, пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или работят с машини до изясняване на индивидуалната им чувствителност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Както и при други антипсихотични средства, лечението с кветиапин може да се съпровожда от увеличаване на телесното тегло, синкоп, невролептичен малигнен синдром, левкопения, неутропения и периферни отоци.

За оценка на нежеланите лекарствени реакции е използвано следното групиране в зависимост от честотата:

<i>Много често:</i>	(>1 /10)
<i>Чести:</i>	(>1 /100 до <1 /10)
<i>Нечести:</i>	(>1/1,000 до <1/100)
<i>Редки:</i>	(>1/10,000 до <1/1,000)
<i>Много редки:</i>	(< 1/10,000)
<i>С неизвестна честота:</i>	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на кръвта и лимфната системи

Чести: левкопения ¹

Нечести: еозинофилия, тромбоцитопения

С неизвестна честота: неутропения ¹

Нарушения на имунната система

Нечести: свръхчувствителност

Много редки: анафилактична реакция ⁶

Нарушения на ендокринната система

Чести: хиперпролактинемия ¹⁶

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: повишен апетит

Много редки: захарен диабет ^{1,5,6}

Психични нарушения

Чести: необичайни сънища и кошмари

Нарушения на нервната система

Много често: световъртеж ^{4,17}, сомнолентност ^{2,17}, главоболие

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

Нечести: гърчове ¹, синдром на неспокойните крака, дизартрия

Много редки: късна дискинезия ⁶

Нарушения на очите

Чести: замъглено зрение

Сърдечни нарушения



Чести. тахикардия ⁴

Съдови нарушения

Чести: ортостатична хипотония ^{4,17}

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: ринит

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: сухота в устата

Чести: запек, диспепсия

Нечести: дисфагия ⁸

Хепатобилиарни нарушения

Редки: жълтеница ⁶

Много редки: хепатит ⁶

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: ангиоедем ⁶, синдром на Стивънс-Джонсън ⁶

Нарушения на възпроизводителната система и гърдите

Редки: приапизъм, галакторея

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: симптоми на отнемане (прекъсване) ^{1,10}

Чести: лека астения, периферен оток, раздразнителност

Редки: невролептичен малигнен синдром ¹

Изследвания

Много чести: повишени нива на триглицеридите в серума ¹¹, повишаване на общия холестерол (предимно LDL холестерола) ¹², увеличаване на телесното тегло ⁹

Чести: повишаване на серумните трансаминази (ALT, AST) ³, понижен брой на неутрофилите, повишаване на кръвната захар до хипергликемични нива ⁷

Нечести: повишени нива на гама-GT ³, понижен брой тромбоцити ¹⁴

Редки: повишени нива на креатинфосфокиназа в кръвта ¹⁵

⁽¹⁾ Вижте точка 4.4

⁽²⁾ Сомнолентност може да възникне през първите две седмици на лечението и обикновено отшумява с продължаване на кветиапин.

⁽³⁾ При някои пациенти, приемащи кветиапин, е наблюдавано асимптомно повишаване на нивата на серумните трансаминази (ALT, AST) или гама-GT. Това повишаване обикновено е било обратимо при продължаване на лечението с кветиапин.

⁽⁴⁾ Както при други антипсихотици с алфа адренергична блокадна активност, кветиапин може обикновено да предизвика ортостатична хипотония, свързана с замаяност, тахикардия, а при някои пациенти и със синкоп, особено по време на началния период на титриране на дозата (вж. точка 4.4).

⁽⁵⁾ В много редки случаи е съобщавано за обостряне на съществуващ диабет.

⁽⁶⁾ Изчисляването на честотата на тези нежелани лекарствени реакции е въз основа само на постмаркетинговите данни.

⁽⁷⁾ Кръвна захар на гладно > 126 mg/dL (> 7,0 mmol/L) или след храна > 200 mg/dL (> 11,1 mmol/L) в поне един случай.

⁽⁸⁾ Увеличаване на честотата на дисфагия при лечение с кветиапин спрямо плацебо е



- наблюдавано само в клиничните проучвания с биполярна депресия.
- (9) Въз основа на > 7 % увеличение на телесното тегло от изходното ниво. Възниква предимно през първите няколко седмици на лечението при възрастни.
 - (10) При клинични проучвания с плацебо контролирана монотерапия в острата фаза за оценка на симптомите при прекъсване на лечението, най-често са наблюдавани следните симптоми на отнемане: безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, световъртеж и раздразнителност. Честота на тези реакции намалява значително след първата седмица от прекъсване на лечението.
 - (11) Триглицериди >200 mg/dL (>2,258 mmol/L), отчетени поне един път.
 - (12) Холестерол >240 mg/dL (>6,2064 mmol/L), отчетен поне един път.
 - (13) Вж. текста по-долу.
 - (14) Тромбоцити <100 x 10⁹/L, отчетени поне един път.
 - (15) Въз основа на съобщения за нежелани събития от клинични проучвания за креатинфосфокиназа в кръвта, увеличението не е свързано с невролептичен малигнен синдром.
 - (16) Нива на пролактин (пациенти >18 години): >20 ug/L (>869,56 pmol/L) мъже; >30 pg/L (>1304,34 pmol/L) жени, в който и да е момент.
 - (17) Може да доведе до падания.

Много рядко за отбелязвани случаи на удължаване на QT-интервала, камерна аритмия (VF, VT), внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и torsades de pointes при употребата на антипсихотици, и се счита, че те са класови ефекти на антипсихотиците.

При краткосрочни, плацебо контролирани клинични проучвания при шизофрения и биполярна мания, сумарната честота на екстрапирамидални симптоми е сходна с тази на плацебо (шизофрения 7,8% за кветиапин и 8,0% за плацебо, биполярна мания: 11,2% за кветиапин и 11,4 за плацебо). При краткосрочни, плацебо контролирани клинични проучвания при биполярна депресия сумарната честота на екстрапирамидални симптоми е 8,9% за кветиапин, в сравнение с 3,8% за плацебо, въпреки че честотата на индивидуалните нежелани събития (като акатизия, екстрапирамидално нарушение, тремор, дискинезия, дистония, безпокойство, неволеви мускулни контракции, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) като цяло са ниски и не надвишават 4% при всяка терапевтична група.

Лечението с кветиапин е свързано със слабо дозозависимо намаление на нивата на тиреоидните хормони, особено на общия T₄ и свободния T₄. Понижението на общия и свободния T₄ е максимално в първите 2 до 4 седмици от лечението с кветиапин, без по-нататъшно понижаване в периода на дългосрочно лечение. В почти всички случаи спирането на лечението с кветиапин е свързано с обратно развитие на ефектите на общия и свободен T₄, независимо от продължителността на лечението. По-малки понижения на общия T₃ и обратим T₃ са установявани само при по-високи дози. Нивата на TBG не са се променяли и като цяло не са наблюдавани реципрочни повишения на TSH, без данни кветиапин да причинява клинично значим хипертиреозидизъм.

4.9 Предозиране

При клинични проучвания се съобщава за фатален изход след остро предозиране с 13,6 g, а при постмаркетингови – при доза от 6 g кветиапин, приет самостоятелно. Въпреки това, има съобщения за преживяемост при остро предозиране до 30 g. При постмаркетинговия опит има много редки съобщения за самостоятелно предозиране на кветиапин, довело до смърт или кома или удължаване на QT-интервала.

Възможно е да има повишен риск от ефектите на предозиране при пациенти с предшествашо



тежко сърдечно-съдово заболяване (вж.точка 4.4 Сърдечно-съдови заболявания).

По принцип, признаците и симптомите, за които се съобщава са вследствие на усилване на познатите фармакологични ефекти на лекарствения продукт, т.е. сънливост и седация, тахикардия и хипотония.

Няма специфичен антидот на кветиапин. При тежки признаци трябва да се има предвид възможността за участие на множество лекарствени продукти, като се препоръчват интензивни грижи, включващи осигуряване и поддържане на свободни дихателни пътища, адекватно кислородно подаване и вентилация и мониториране и поддържане на сърдечно-съдовата система. Тъй като при предозиране не е проучено предотвратяването на абсорбция, трябва да се има предвид провеждането на стомашна промивка (в случай че пациентът е в безсъзнание след интубация) и използването на активен въглен заедно с лаксативен препарат.

Внимателното лекарско наблюдение и мониториране трябва да продължат до възстановяването на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакологични свойства

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

Механизъм на действие

Кветиапин е атипичен антипсихотичен агент. Кветиапин и активният човешки плазмен метаболит N-дезалкилкветиапин взаимодействат с широк спектър от невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и N-дезалкилкветиапин показват афинитет към мозъчните серотонинови (5HT₂) и допаминовите D₁ и D₂ рецептори.

Предполага се, че тази комбинация от рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 5HT₂ в сравнение с D₂ рецепторите допринася за клиничните антипсихотични свойства и ниския екстрапирамидален симптом (ЕПС) на кветиапин. Освен това, N-дезалкилкветиапин притежава висок афинитет към норадреналиновия транспортер (NET). Кветиапин и N-дезалкилкветиапин имат също така и висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните рецептори, с по-нисък афинитет към адренергичните α₂ и серотонин 5HT_{1A} рецептори. Кветиапин няма забележим афинитет към холинергичните, мускариновите или бензодиазепиновите рецептори.

Фармакодинамични ефекти

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност като условно рефлекторно избягване. Той също така блокира действието на агонисти на допамина, изразено поведенчески или електрофизиологично и повишава концентрациите на метаболитите на допамина, неврохимичния индекс на блокадата на D₂-допаминовите рецептори.

При предклинични тестове, предвиждащи ЕПС, кветиапин се различава от стандартните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не продуцира свръхчувствителност към D₂-допаминовите рецептори след хронична употреба. Кветиапин предизвиква само слаба каталепсия в дози, които ефективно блокират D₂-допаминовите рецептори. Кветиапин показва селективност към лимбичната система, като блокира деполяризацията на мезолимбичните, но не и на нигростриатусните допамин-съдържащи неврони след хронично приложение. След остро или хронично приложение, кветиапин показва минимална способност за предизвикване на дистония в сенсibiliзирани с халоперидол или при нетретирани с лекарствени средства Cebus маймуни.



Резултатите от тези тестове предполагат, че кветиапин би трябвало да притежава минимална ЕПС склонност, а като такъв агент и, хипотетично, по-ниска склонност към предизвикване на тардивна дискинезия (вж. точка 4.8)

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

Клинична ефективност

При три плацебо контролирани клинични проучвания при пациенти с шизофрения, при които са използвани различни дози кветиапин, не е установена разлика между групите, третирани с кветиапин и плацебо по отношение честотата на ЕПС или едновременната употреба на антихолинергетици. При плацебо контролирано проучване, оценяващо фиксирани дози на кветиапин между 75 и 750 mg/ден, не е доказано увеличаване на ЕПС или употребата на съпровождащи антихолинергетици.

При четири плацебо контролирани клинични проучвания за оценка на дневни дози на кветиапин до 800 mg/ден за лечение на умерено изразени до тежки манийни епизоди, при две от които лекарственият продукт е приложен като монотерапия, а при другите в комбинация с литий или дивалпроекс, не е установена разлика между групите, третирани с кветиапин и плацебо по отношение на случаите на ЕПС или едновременна употреба на антихолинергетици.

В плацебо контролирани проучвания, в които са включени пациенти в напреднала възраст със свързана с деменция психоза, не е установена по-голяма честота на мозъчно-съдовите инциденти на 100 пациенти на година при лекуваните с кветиапин в сравнение с тези, третирани с плацебо.

При две проучвания с монотерапия за лечение на средно тежки до тежки манийни епизоди, кветиапин демонстрира значително по-висока ефективност в сравнение с плацебо за намаляване на манийните симптоми на 3-та и 12-та седмица. Няма данни от дългосрочни проучвания за ефективността на кветиапин за предотвратяване на следващи манийни или депресивни епизоди. Данните за комбинирано приложение на кветиапин с дивалпроекс или литий при остри умерено тежки до тежки манийни епизоди на 3-та и 6-та седмица са ограничени. Въпреки това, комбинираното лечение е било с добра поносимост. Данните показват адитивен ефект на 3-та седмица. При второ проучване не е установен адитивен ефект на 6-та седмица.

Средната доза на кветиапин с последната седмица при отговорилите на лечението е била приблизително 600 mg на ден и приблизително 85% от отговорилите са били в дозови граници между 400 и 800 mg на ден.

При 4 клинични проучвания, с продължителност от 8 седмици, включващи пациенти със средно тежки до тежки депресивни епизоди при биполарно разстройство I или II, кветиапин с незабавно освобождаване 300 mg и 600 mg е със значително по-добра ефективност в сравнение с лекуваните с плацебо пациенти за съответните измервания на изхода: средно подобрене на оценката по скалата MADRS и за отговора, определен като най-малко 50% подобрене в общата оценка по скалата MADRS от началното ниво. Няма разлика в степента на ефекта между пациентите, приемали доза 300 mg кветиапин с незабавно освобождаване и пациентите, приемали доза 600 mg.

Във фазата на продължение при две от тези проучвания е установено, че дългосрочното лечение на пациенти, отговорили на кветиапин с незабавно освобождаване 300 mg или 600 mg е ефективно в сравнение с лечението с плацебо по отношение на симптомите на депресия, но не и по отношение на манийните симптоми.



При две проучвания за превенция на рецидиви, оценяващи кветиапин в комбинация със стабилизатори на настроението при пациенти с епизоди на маниакални, депресивни или смесени настроения, комбинацията с кветиапин е с по-добра ефективност от монотерапия със стабилизатори на настроението за увеличаване на времето за рецидивирание при който и да е от епизодите (манийни, смесени или депресирани). Кветиапин е прилаган два пъти дневно с общи дози от 400 mg и 800 mg на ден като комбинирана терапия на литий или валпроат.

При клинични проучвания е отчетено, че кветиапин е ефективен при шизофрения и мания при прилагане два пъти дневно, въпреки че кветиапин има фармакокинетичен полуживот приблизително 7 часа. Това се потвърждава и от данните от позитронно-емисионната томография (ПЕТ), която идентифицира, че за кветиапин има окупиране 5HT₂- и D₂ рецепторите до 12 часа. Не е правена оценка на сигурността и ефикасността на дози над 800 mg/ден.

Дългосрочната ефикасност на кветиапин за превенция на рецидиви не е проверявана в слепи клинични проучвания. В открити проучвания, при пациенти с шизофрения, е доказана ефективност на кветиапин за поддържане на клинично подобрене при продължителна терапия на пациенти, показали първоначален терапевтичен отговор, което предполага дълготрайна ефективност.

При плацебо-контролирани проучвания на монотерапия при пациенти с първоначален неутрофилен брой $> 1,5 \times 10^9/L$, е установена честота на поява на поне един случай с неутрофилен брой $< 1,5 \times 10^9/L$ от 1,72% при болните, лекувани с кветиапин в сравнение с 0,73% при тези третирани с плацебо. При всички клинични проучвания (плацебо контролирани, отворени, с провеждана активна сравнителна терапия; пациенти с неутрофилен брой $> 1,5 \times 10^9/L$), честотата на поява на поне един случай с неутрофилен брой $< 0,5 \times 10^9/L$ при 0,21% от пациентите, лекувани с кветиапин и 0% при тези приемали плацебо, а честотата на случаите с неутрофилен брой $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ е 0,75% при пациентите, третирани с кветиапин и 0,11% при тези приемали плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

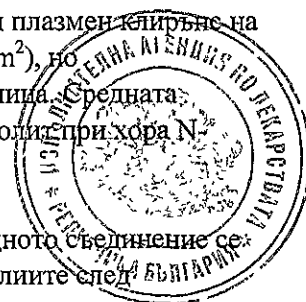
След перорално приложение, кветиапин се резорбира добре и се метаболизира интензивно. Приемът с храна не оказва значително влияние върху бионаличността на кветиапин. Кветиапин се свързва с плазмените протеини около 83%. Равновесните пикови моларни концентрации на активния метаболит N-дезалкилкветиапин са 35% от тези наблюдавани за кветиапин. Елиминационният полуживот на кветиапин и N-дезалкилкветиапин са приблизително 7 и съответно 12 часа.

Фармакокинетиката на кветиапин и N-дезалкилкветиапин са линейни в рамките на одобрения дозов диапазон. Кинетиката на кветиапин не се различава при мъже и жени.

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

При лица с тежко бъбречно увреждане е установено намаляване на средния плазмен клирънс на кветиапин с приблизително 25% (креатининов клирънс под $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), но индивидуалните стойности на клирънса са в границите на тези за нормални лица. Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активния плазмен метаболит при хора N-дезалкилкветиапин се излъчват $< 5\%$ с урината.

Кветиапин се метаболизира в значителна степен в черния дроб, като в изходното съединение се съдържат под 5% от непроменения лекарствен материал в урината или фекалиите след



въвеждане радиоактивно белязан кветиапин. Приблизително 73% от радиоактивността се излъчва с урината и 21% с фекалиите. Средният плазмен клирънс на кветиапин намалява приблизително с 25% при лица с установено чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цирроза). Тъй като кветиапин се метаболизира в голяма степен в черния дроб, очакват се повишени плазмени нива при популация с чернодробно увреждане. При тези пациенти може да се наложи корекция на дозата (вж. точка 4.2).

При *in vitro* проучвания е установено, че СУР 3А4 е основният ензим, отговорен за цитохром Р450 медиацията на метаболизма на кветиапин. N-дезалкилкветиапин се образува и елиминира предимно чрез СУР3А4.

Доказано е, че кветиапин и няколко негови метаболити (включително N-дезалкилкветиапин) са слаби инхибитори на активността *in vitro* на човешките цитохромни ензими Р450 1А2, 2С9, 2С19, 2D6 и 3А4. Инхибиране *in vitro* на СУР 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/ден. 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 медиацията от цитохром Р450 метаболизма на другото лекарство. От проучванията при опитни животни се установява, че кветиапин може да индуцира цитохром Р450 ензимите. Въпреки това, в проучване за специфични лекарствени взаимодействия при психотични пациенти не се открива нарастване на активността на цитохром Р450 след прием на кветиапин.

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 *суперотигус* – хипертрофия на фоликуларните клетки, намаляване на плазмените нива на Т₃, понижаване на концентрацията на хемоглобин и на броя на червените и белите кръвни клетки; а при кучета – помътняване на лещата и катаракта.

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 на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Целулоза, микрокристална

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Повидон (К 29/32)

Силициев диоксид, колоиден хидратиран

Натриев нишестен гликолат, тип А

Покритие на таблетката:

Хипромелоза

Лактоза монохидрат

Макрогол 4000

Титанов диоксид (Е 171)



В допълнение за Квелукс 100 mg филмирани таблетки Железен оксид жълт (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6 месеца след първо отваряне на HDPE-бутилка

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Квелукс 100 mg филмирани таблетки:

PVC/SOC/PVDC/Алуминиев блистер, съдържащ 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 или 120

филмирани таблетки

PVC/SOC/PVDC/Алуминиев перфориран блистер, съдържащ 1x100 филмирани таблетки

HDPE-бутилки с PP или PE винтови капачки с изсушител (силикагел), съдържащи 100, 250 или 500 филмирани таблетки

Квелукс 200 mg филмирани таблетки:

PVC/SOC/PVDC/Алуминиев блистер, съдържащ 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 или 120

филмирани таблетки

PVC/SOC/PVDC/Алуминиев перфориран блистер, съдържащ 1x100 филмирани таблетки

HDPE-бутилки с PP или PE винтови капачки с изсушител (силикагел), съдържащи 100, 250 или 500 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.

Verovskova 57, 1000 Ljubljana

Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2009

