

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА
КОНТРОЛНА СЪВЕТНИКА
Код на продукта: 20090076/78
Състав: ВБ/ММ/МР-93289-90
Дата на издаване: 22-10-2018

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сетинин 100 mg филмирани таблетки
Setinin 100 mg film-coated tablets

Сетинин 200 mg филмирани таблетки
Setinin 200 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка от 100 mg съдържа 100 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапин фумарат).

Помощно вещество с известно действие:

Лактоза монохидрат съответстваща на 21,2 mg лактоза, безводна.

Всяка таблетка от 200 mg съдържа 200 mg кветиапин (*quetiapine*) (като кветиапин фумарат).

Помощно вещество с известно действие:

Лактоза монохидрат съответстваща на 42,3 mg лактоза, безводна.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Сетинин 100 mg филмирани таблетки представляват кръгли, 8,5 mm в диаметър, двойноизпъкнали, жълти таблетки с гравирани надпис "Q" от едната страна.

Сетинин 200 mg филмирани таблетки представляват овални с размери 16 mm x 8,2 mm, двойноизпъкнали, бели таблетки с гравирани надпис "Q" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Сетинин е показан за:

- Лечение на шизофрения.
- Лечение на биполарно разстройство:
 - за лечението на умерено тежки до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство
 - за лечението на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство
 - за предотвратяване на рецидиви на манийни или депресивни епизоди при пациенти с биполарно разстройство, които преди са се повлияли от лечение с кветиапин.



4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За всяко показание съществуват различни схеми на дозиране. Следователно, трябва да се гарантира, че пациентите получават ясна информация за подходящата дозировка, необходима за тяхното заболяване.

Възрастни

За лечение на шизофрения

За лечението на шизофрения Сетинин трябва да се прилага два пъти дневно. Общата дневна доза за първите четири дни лечение е 50 mg (1-ви ден), 100 mg (2-ри ден), 200 mg (3-ти ден) и 300 mg (4-ти ден).

От 4-ти ден нататък дозата трябва да бъде титрирана до достигане на обичайната ефективна доза от 300 до 450 mg дневно. В зависимост от клиничния отговор и индивидуалната поносимост на пациента, дозата може да бъде коригирана в границите на 150 до 750 mg дневно.

За лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполярно разстройство

За лечението на манийни епизоди, свързани с биполярно разстройство Сетинин трябва да се прилага два пъти дневно. 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 от 6-ти ден трябва да се извършва постепенно с не повече от 200 mg дневно.

Дозата може да бъде коригирана в зависимост от клиничния отговор и поносимостта при отделния пациент в рамките на 200 до 800 mg дневно. Обичайната ефективна доза е в границите на 400 до 800 mg дневно.

За лечението на големи депресивни епизоди при биполярно разстройство

Сетинин трябва да се прилага веднъж дневно вечер преди лягане. Общата дневна доза за първите четири дни от лечението е 50 mg (1-ви ден), 100 mg (2-ри ден), 200 mg (3-ти ден) и 300 mg (4-ти ден). Препоръчителната дневна доза е 300 mg.

Не е наблюдавана допълнителна полза в клинични изпитвания в групата с 600 mg, в сравнение с групата с 300 mg (вж. точка 5.1). Отделни пациенти може да се повлияят благоприятно от доза от 600 mg. Лечението с дози над 300 mg трябва да се започва само от лекари с опит при лечението на биполярни разстройства. При отделни пациенти, при опасения, свързани с поносимостта, клиничните изпитвания показват, че дозата може да се понижи до минимум 200 mg.

За предотвратяване на рецидиви при биполярно разстройство

За предотвратяване на рецидиви на манийни, депресивни или смесени епизоди при биполярно разстройство, пациентите, които са се повлияли от острото лечение на биполярно разстройство с кветиапин, трябва да продължат лечението със същата доза. След това, дозата може да бъде коригирана, в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент, в границите на 300 до 800 mg дневно, приложена два пъти дневно. За поддържаща терапия е важно да се използва възможно най-ниската ефективна доза.

Пациенти в старческа възраст

Както и другите антипсихотици, кветиапин трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти в старческа възраст, особено в периода на първоначално дозиране. Титрирането на дозата трябва да се извършва по-бавно, а дневната терапевтична доза да бъде по-ниска от тази, която се употребява при по-млади пациенти, в зависимост от клиничния отговор и поносимостта при отделния пациент.

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



Не са оценени ефикасността и безопасността при пациенти над 65 години с депресивни епизоди в рамките на биполарно разстройство.

Педиатрична популация

Сетинин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липса на данни, подкрепящи употребата в тази възрастова група. Наличните доказателства от плацебо-контролирани клинични изпитвания са представени в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Кветиапин се метаболизира екстензивно в черния дроб, поради което трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с установено чернодробно увреждане, особено в периода на титриране на дозата.

Лечението на пациенти с чернодробно увреждане трябва да започва с доза от 25 mg дневно. Дозата трябва да се повишава постепенно с 25 до 50 mg дневно до достигане на ефективна доза, в зависимост от клиничния отговор и поносимостта при отделния пациент.

Начин на приложение

Сетинин може да се приема със или без храна.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с инхибитори на цитохром P450 3A4, като HIV протеазни инхибитори, азолови антимикотици, еритромицин, кларитромицин и нефазодон е противопоказано (вж. точка 4.5).

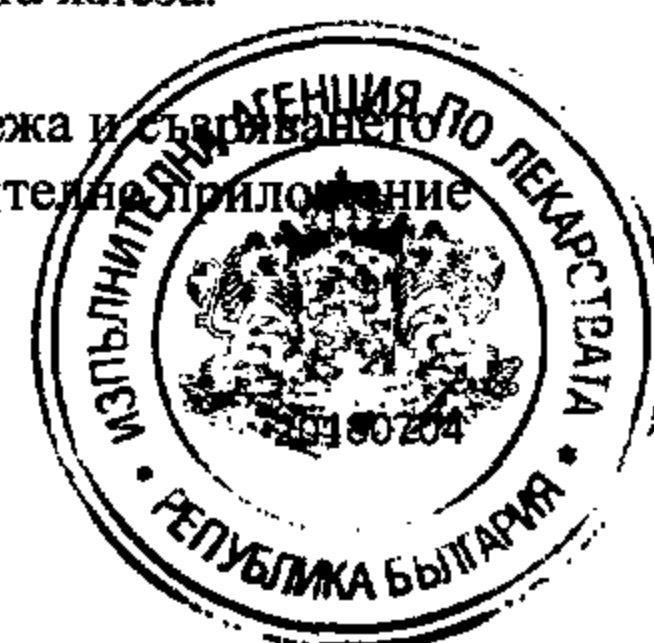
4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като кветиапин има няколко показания, профилът на безопасност трябва да се обмисли с оглед на индивидуалната диагноза на пациента и прилаганата доза.

Педиатрична популация:

Сетинин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години, поради липса на данни в подкрепа на приложението му в тази възрастова група. Клиничните изпитвания с кветиапин показват, че в допълнение към установения профил на безопасност, определен при възрастни (вж. точка 4.8), някои нежелани събития се наблюдават с по-висока честота при деца и юноши, в сравнение с възрастните (повишен апетит, повишени стойности на серумния пролактин, повръщане, ринит и синкоп) или последствията за деца и юноши могат да бъдат различни (екстрапирамидни симптоми и раздразнителност), а едно от идентифицираните събития не е наблюдавано в предходни изпитвания при възрастни (повишаване на кръвното налягане). При деца и юноши са наблюдавани и промени в показателите на функцията на щитовидната жлеза.

Освен това, последствията след продължително лечение с кветиапин върху растежа и съзряването не са проучени за период по-дълъг от 26 седмици. Последствията след продължително приложение върху когнитивното и поведенческото развитие не са известни.



В плацебо-контролирани клинични изпитвания с деца и юноши кветиапин е свързан с повишена честота на екстрапирамидни симптоми (ЕПС), в сравнение с плацебо при пациенти, лекувани за шизофрения, биполярна мания и биполярна депресия (вж. точка 4.8).

Суицидно поведение/суицидни мисли или влошаване на клиничното състояние:

Депресията при биполярно разстройство е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и суицидно поведение (събития, свързани със самоубийство). Този риск персистира до настъпването на сигурна ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко или повече седмици от лечението, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани до поява на подобрение. От клиничния опит е известно, че рискът от самоубийство може да нарасне в ранните етапи на подобрение.

В допълнение, лекарите трябва да преценят потенциалния риск от събития, свързани със самоубийство, след внезапно прекратяване на лечението с кветиапин, поради известните рискови фактори за лекуваното заболяване. Други психични състояния, при които се изписва кветиапин, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Освен това, тези състояния могат да бъдат коморбидни с големи депресивни епизоди. Същите предпазни мерки, съблюдавани при лечение на пациенти с тежки депресивни епизоди, трябва да се съблюдават и при лечение на пациенти с други психични разстройства.

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеации преди започване на лечението са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо.

Лекарствената терапия трябва да се съпътства от строго наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началото на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени за необходимостта да наблюдават за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, и да се посъветват с лекар, ако тези симптоми се проявят.

В краткосрочни плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с големи депресивни епизоди при биполярно разстройство се наблюдава повишен риск от събития, свързани със самоубийство, при млади възрастни пациенти (под 25-годишна възраст), които са лекувани с кветиапин, в сравнение с тези, приемали плацебо (3,0 % към 0 %, съответно).

Метаболитен риск:

Метаболитните показатели на пациентите трябва да бъдат оценени в началото на лечението и да бъдат редовно контролирани за промени по време на лечението, поради наблюдаван риск от влошаване на метаболитния им профил, включително промени в теглото, глюкозата в кръвта (вж. хипергликемия) и липидите, който се установява в клинични проучвания. Влошаването на тези показатели трябва да бъде овладяно с подходящи клинични мерки (вж. също точка 4.8).

Екстрапирамидни симптоми:

В плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти, кветиапин се свързва с повишена честота на екстрапирамидни симптоми (EPS) в сравнение с плацебо при пациенти, лекувани за големи депресивни епизоди при биполярно разстройство (вж. точки 4.8 и 4.9).



Употребата на кветиапин се свързва с поява на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или изтощавашо безпокойство и нужда от движение, съпътстващи се от невъзможност за седене или неподвижно стоене. Това се наблюдава най-често в първите няколко седмици от лечението. При пациентите, които развият тези симптоми, повишаването на дозата може да бъде вредно.

Тардивна дискинезия:

Ако се появят признаци и симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се обмисли понижаване на дозата или прекратяване на лечението с кветиапин. Симптомите на тардивна дискинезия могат да се влошат или дори да възникнат след спиране на лечението (вж. точка 4.8).

Сънливост и замаяност:

Лечението с кветиапин е свързано със сънливост и свързани с нея симптоми, като седация (вж. точка 4.8). В клинични изпитвания за лечение на пациенти с биполарна депресия, те настъпват обикновено през първите 3 дни на лечение и са с преобладаващо лек до умерен интензитет. Пациенти, при които се наблюдава силна сомнолентност може да се нуждаят от по-чести прегледи в продължение на поне 2 седмици след появата на сънливостта или до подобряване на симптомите, като е възможно да се наложи и преустановяване на лечението.

Ортостатична хипотония:

Лечението с кветиапин се свързва с ортостатична хипотония и свързаната с нея замаяност (вж. точка 4.8), която като сънливостта обикновено се наблюдава в началния период на титриране на дозата. Това може да повиши случаите на инцидентни наранявания (падания), особено при популацията в старческа възраст. Следователно, пациентите трябва да бъдат посъветвани да бъдат внимателни до изясняване на потенциалните ефекти, свързани с лечението.

Кветиапин трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти с известни сърдечно-съдови заболявания, мозъчносъдово заболяване или други състояния, предразполагащи към хипотония. При поява на ортостатична хипотония дозата трябва да се понижи или титрирането да се извършва по-плавно, особено при пациенти с подлежащо сърдечно-съдово заболяване.

Гърчове:

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

Невролептичен малигнен синдром:

Злокачественият невролептичен синдром се свързва с лечение с антипсихотици, включително кветиапин (вж. точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променен психичен статус, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност и повишени стойности на креатинфосфокиназа. При поява на такава симптоматика, приемът на кветиапин трябва да бъде преустановен и да се приложи подходящо лечение.

Тежка неутропения и агранулоцитоза:

Тежка неутропения (брой неутрофили $< 0,5 \times 10^9/l$) е била съобщавана в клинични изпитвания с кветиапин. Повечето случаи на тежка неутропения са наблюдавани няколко месеца след започване на лечението с продукта. Не е установена зависимост от приложената доза. Данните от постмаркетинговия опит сочат, че някои случаи са с фатален изход.

Възможните рискови фактори за развитието на левкопения са предшестваш нисък брой на левкоцитите (WBC) и анамнеза за лекарствено индуцирана неутропения. Наблюдавани са обаче и някои случаи без наличие на предшествашки рискови фактори. Приемът на кветиапин трябва да бъде преустановен при поява на левкопения.



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 до повишаване броя на неутрофилите над $1,5 \times 10^9/l$. (вж. точка 5.1).

При пациенти със съществуваща инфекция или висока температура, особено при липса на очевидни предразполагащи фактори трябва да се има предвид възможността за неутропения и да се лекува съгласно клиничната практика.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават незабавно за появата на признаци/симптоми, характерни за агранулоцитоза или инфекция (например: треска, слабост, летаргия, или болки в гърлото) по всяко време на терапията с кветиапин. При такива пациенти веднага трябва да се определи броят на WBC и абсолютният брой на неутрофилите (ANC), особено в отсъствие на предразполагащи фактори.

Взаимодействия:

Вижте също точка 4.5.

Едновременното използване на кветиапин с мощни индуктори на чернодробните ензими като карбамазепин и фенитоин води до значимо намаляване на плазмените концентрации на кветиапин, което може да повлияе ефикасността на терапията с кветиапин. При пациенти, приемащи индуктор на чернодробните ензими, лечение с кветиапин трябва да бъде започнато само ако лекарят прецени, че ползата от кветиапин надвишава риска от спиране на 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 лекарство, което не е ензимен индуктор (напр. натриев валпроат).

Телесно тегло:

Докладвано е нарастване на теглото при пациенти, лекувани с кветиапин. То трябва да се проследява и лекува по подходящ начин, в съответствие с клиничните ръководства за антипсихотично лечение (вж. точки 4.8 и 5.1).

Хипергликемия:

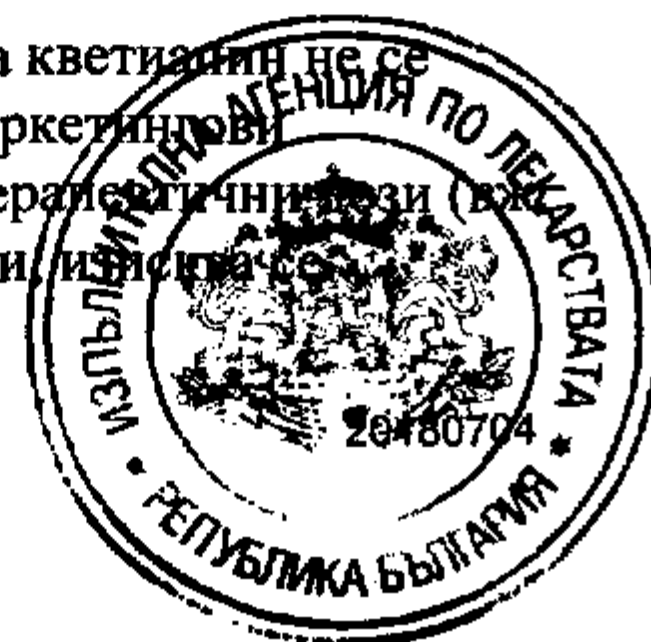
Има редки съобщения за хипергликемия и/или развитие или обостряне на диабет, понякога свързани с кетоацидоза или кома, включително с фатален изход (вж. също точка 4.8). При някои случаи е наблюдавано предшествашо нарастване на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение в съответствие с използваните указания за употреба на антипсихотици. Пациентите, лекувани с който и да е антипсихотичен лекарствен продукт, включително кветиапин, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за развитие на захарен диабет трябва да бъдат редовно мониторираны за влошаване на гликемичния контрол. Телесното тегло трябва да се проследява редовно.

Липиди:

Повишение на триглицеридите, LDL- и общия холестерол и понижаване на HDL-холестерола са наблюдавани в клинични изпитвания с кветиапин (вж. точка 4.8). Промените в стойностите на липидите трябва да бъдат овладяни по подходящ клиничен начин.

Удължаване на QT-интервала:

При клинични изпитвания и при приложение съгласно КХП, приложението на кветиапин не се свързва с персистиращо удължаване на абсолютния QT интервал. Има постмаркетингови съобщения за удължаване на QT-интервала при приложение на кветиапин в терапевтични дози (вж. точка 4.8) и при предозиране (вж. точка 4.9). Както и при други антипсихотици, изследва се



внимание, когато кветиапин се назначава на пациенти със сърдечно-съдови заболявания или фамилна обремененост с удължаване на QT-интервала. Също така, трябва да се внимава, когато кветиапин се предписва едновременно с лекарства, за които е известно, че водят до удължаване на QT интервала или едновременно с невролептици, особено при пациенти в старческа възраст, при пациенти с вроден синдром на удължен QT интервал, със застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагниемия (вж. точка 4.5).

Кардиомиопатия и миокардит:

За кардиомиопатия и миокардит се съобщава по време на клинични проучвания и по време на постмаркетинговия опит, въпреки че причинно-следствена връзка с кветиапин не е установена. При пациенти със съмнение за кардиомиопатия или миокардит лечението с кветиапин трябва да се преоцени.

Симптоми на отнемане:

Остри симптоми на отнемане, включващи безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяност и раздразнителност, са били описани след рязко прекъсване на кветиапин. Препоръчва се постепенно преустановяване на приема в продължение на поне една до две седмици (вж. точка 4.8).

Пациенти в старческа 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 при пациенти с деменция е наблюдаван около трикратно повишен риск от мозъчносъдови нежелани събития. 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 рискови фактори за мозъчен инсулт.

В мета-анализ на атипични антипсихотици е било съобщено, че при пациентите в старческа възраст с психози, свързани с деменция, има повишен риск от смърт в сравнение с тези, приемали плацебо. Смъртността 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 % в 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 пациенти в старческа възраст с деменция.

Дисфагия:

Дисфагия (вж. точка 4.8) е била наблюдавана с кветиапин. Кветиапин трябва да се използва внимателно при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

Констипация и чревна непроходимост:

Констипацията представлява рисков фактор за чревна непроходимост. Съобщавано е за констипация и чревна непроходимост с кветиапин (вж. точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“). Това включва съобщения за фатален изход при пациенти с по-висок риск за чревна непроходимост, включително тези които получават едновременно множество лекарства, понижаващи чревния мотилитет и/или е възможно да не съобщят за симптоми на констипация. При пациенти с чревна обструкция/илеус се изисква спешна медицинска помощ; лечението и наблюдението се извършват с повишено внимание.

Венозен тромбоемболизъм (VTE):

Докладвани са случаи на венозен тромбоемболизъм с антипсихотични лекарства. Тъй като пациентите, лекувани с антипсихотици, често са с повишен риск от венозен тромбоемболизъм



трябва да се установят всички възможни рискови фактори преди и по време на лечението с кветиапин и да се предприемат предпазни мерки.

Панкреатит:

Панкреатит е докладван при клинични проучвания и по време на постмаркетинговия опит. При постмаркетинговите доклади, когато не всички случаи са съпроводени от рискови фактори, много от пациентите са имали фактори, за които се знае, че са свързани с панкреатит, като повишаване на триглицеридите (вж. точка 4.4 „Липиди“), камъни в жлъчката и употреба на алкохол.

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, като комбинираната терапия се понася добре (вж. точка 4.8 и 5.1). Данните са показали адитивен ефект, настъпващ през третата седмица от началото на лечението.

Неправилна употреба и злоупотреба

Има съобщения за случаи на неправилна употреба и злоупотреба. Може да е необходимо повишено внимание, когато кветиапин се предписва на пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства/наркотици.

Лактоза:

Сетинин съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lарр 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 алкохол.

Цитохром Р450 (СУР) 3А4 е основният ензим, отговорен за цитохром Р450 медирания метаболизъм на кветиапин. При изпитвания за лекарствени взаимодействия при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (25 mg) с кетоконазол (СУР3А4 инхибитор) води до 5–8 кратно повишаване на АUC на кветиапин. Въз основа на това, едновременното приложение на кветиапин с СУР3А4 инхибитори е противопоказано. Също така, не се препоръчва приемането на сок от грейпфрут по време на терапията с кветиапин.

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

Едновременното приложение на кветиапин и фенитоин (друг микрозомален ензимен индуктор) води до значително повишение на клирънса на кветиапин средно до 450 %. При пациенти, приемащи индуктори на чернодробните ензими, лечението с кветиапин трябва да бъде започнато само ако лекаря 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



чернодробния ензимен индуктор да бъде постепенна, като 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 значимо при едновременно приложение с антидепресанта имипрамин (известен като CYP 2D6 инхибитор) или флуоксетин (известен като CYP 3A4 и CYP 2D6 инхибитор).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо при едновременно приложение с антипсихотика рисперидон или халоперидол. Едновременната употреба на кветиапин и тиоридазин предизвиква повишение на клирънса на кветиапин с около 70 %.

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя при едновременно приложение с циметидин.

Фармакокинетиката на литий не се променя при едновременно приложение с кветиапин.

В 6-седмично рандомизирано проучване на литий и кветиапин таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо и кветиапин таблетки с удължено освобождаване при възрастни пациенти с остра мания се наблюдава повишена честота на екстрапирамидни събития (по-специално тремор), сомнолентност и наддаване на тегло в групата с добавен литий в сравнение с групата с добавено плацебо (вж. точка 5.1).

Фармакокинетиката на натриевия валпроат и кветиапин не се променят в клинично значима степен при едновременното им приложение. При ретроспективно клинично проучване при деца и юноши, приемащи валпроат, кветиапин или и двете заедно, се установява увеличена честота на левкопения и неутропения в групата с комбинацията, в сравнение с групите на монотерапия.

Не са провеждани изпитвания относно възможни взаимодействия на кветиапин с обичайно прилагани сърдечно-съдови лекарствени продукти.

Препоръчва се внимание при едновременно лечение с други лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват електролитен дисбаланс или удължават QT-интервала.

Има съобщения за фалшиво положителни резултати при ензимни имуноанализи за метадон и трициклични антидепресанти при пациенти, приемащи кветиапин. Препоръчва се потвърждаване на спорни скринингови резултати от имуноанализи чрез подходящи хроматографски методи.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Първи триместър

Неголям обем данни за бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност), включително отделни съобщения и някои обсервационни проучвания не показват повишен риск от малформации, свързани с лечението. Въпреки това, въз основа на всички налични данни, не може да се направи категоричен извод. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради това, кветиапин може да се прилага по време на бременност, само когато ползата от неговото използване оправдава потенциалния риск.

Трети триместър

Новородените, изложени на антипсихотици, включително кветиапин, по време на третия триместър от бременността, след раждането са в риск от нежелани реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост



респираторен дистрес или нарушения в храненето. Следователно, новородените трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Кърмене

Въз основа на много ограничени данни от публикувани съобщения за екскреция на кветиапин в човешката кърма, екскрецията на кветиапин, когато се прилага в терапевтични дози е противоречива. Поради недостатъчно данни трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да не се приложи терапия с кветиапин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ефектите на кветиапин върху фертилитета при хора не са оценявани. Ефекти, свързани с повишени стойности на пролактин са наблюдавани при плъхове, въпреки че те нямат пряко отношение към хората (вж. точка 5.3 Предклинични данни).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) с кветиапин ($\geq 10\%$) са сомнолентност, замаяност, главоболие, сухота в устата, симптоми на отнемане (спиране), повишение на стойностите на серумните триглицериди, повишение на общия холестерол (предимно LDL холестерола), понижаване на HDL холестерола, наддаване на тегло, понижен хемоглобин и екстрапирамидни симптоми.

Инцидентите от нежелани лекарствени реакции, свързани с терапия с кветиапин са представени в таблицата по-долу в съответствие с формата, препоръчана от Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

Таблица 1. НЛР, свързани с терапията с кветиапин

Честотата на нежеланите ефекти, изброени по-долу е определена по следните критерии: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

СОК	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Понижен хемоглобин ²²	Левкопения ^{1,28} , понижен брой неутрофили, повишен брой еозинофили ²⁷	Тромбоцитопения, анемия, понижен брой тромбоцити ¹³	Агранулоцитоза ²⁶		Неутропения ¹
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност (вкл. алергични кожни реакции)		Анафилактични реакции ⁵	
Нарушения на ендокринната		Хиперпролактинемия ¹⁵ ,	Понижаване на свободния Т ₃ ²⁴ ,		Неадекватна	



<i>система</i>		понижаване на общия T ₄ ²⁴ , понижаване на свободния T ₄ ²⁴ , понижаване на общия T ₃ ²⁴ , повишаване на TSH ²⁴	хипотиреозидизъм ²¹		секреция на антидиуретичния хормон	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Повишаване на серумните триглицериди ^{10,30} , повишаване на общия холестерол (предимно на LDL холестерол а) ^{11,30} , понижаване на HDL холестерол а ^{7,30} , наддаване на тегло ^{8,30}	Повишаване на апетита, повишаване на глюкозата в кръвта до хипергликемични стойности ^{6,30}	Хипонатриемия ¹⁹ , захарен диабет ^{1,5}	Метаболитен синдром ²⁹	Влошаване на съществуващ диабет	
<i>Психични нарушения</i>		Необичайни сънища и кошмари, суицидни мисли и суицидно поведение ²⁰		Сомнамбулизъм и свързаните реакции, като говорене и хранене по време на сън		
<i>Нарушения на нервната система</i>	Световъртеж ^{4,16} , сомнолентност ^{2,16} , главоболие Екстрапирамидни симптоми ^{1,21}	Дизартрия	Гърч ¹ , синдром на неспокойните крака, тардивна дискинезия ^{1,5} Синкоп ^{4,16}			
<i>Сърдечни нарушения</i>		Тахикардия ⁴ , палпитации ²³	Удължен QT интервал ^{1,12,18} Брадикардия ³²			
<i>Нарушения на очите</i>		Замъглено зрение				
<i>Съдови нарушения</i>		Ортостатична хипотония ^{4,16}		Венозна тромбоемболия ¹		
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>		Диспнея ²³	Ринит			
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Сухота в устата	Констипация, диспепсия, повръщане ²⁵	Дисфагия ⁷	Панкреатит ¹ , Чревна обструкция/ Илеус		
<i>Хепатобилиарни и нарушения</i>		Повишаване на серумната	Повишаване на серумната	Жълтеница ⁵ , хепатит		



		аланинаминотрансфераза (ALT) ³ , повишаване на стойностите на гама-GT ³	аспартатаминотрансфераза (AST) ³			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан					Ангиедем ⁵ , синдром на Стивънс-Джонсън ⁵	Токсична епидермална некролизаЕритема мултиформе, лекарст-вен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан					Рабдомиолиза	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Ретенция на урина			
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия процес						Симптом на отнемане при новороденото ³¹
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Сексуална дисфункция	Приапизъм, галакторея, уголемяване на гърдите, менструални нарушения		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Симптоми на отнемане (на прекратяване) ^{1,9}	Слабо изразена астения, периферен оток, раздразнителност, пирексия		Невролептичен малигнен синдром ¹ , хипотермия		
Изследвания				Повишени стойности на креатинфосфокиназата в кръвта ¹⁴		

1. Вж. точка 4.4
2. Сомнолентност може да се наблюдава, обикновено през първите две седмици от лечението и обикновено отзвучава в хода на лечението с кветиапин.
3. Асимптоматично повишение (промяна от нормални до > 3X ULN по всяко време) на серумните трансаминази (ALT, AST) или на стойностите на гама-GT е било наблюдавано при някои пациенти, получаващи кветиапин. Тези повишения обикновено са обратими след прекратяване на лечението с кветиапин.



4. Както и при другите антипсихотици с алфа-1 адренергична блокираща активност, кветиапин често 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. Изчислението на честотата на странични ефекти е въз основа само на данните от посмаркетингови проучвания
6. Стойности на кръвната захар на гладно ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) или след нахранване ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) отчетени поне веднъж.
7. Увеличаване на честотата на дисфагия с кветиапин спрямо плацебо е наблюдавана само в клинични изпитвания при биполярна депресия.
8. Въз основа на $> 7\%$ увеличаване на телесното тегло спрямо изходната стойност. Настъпва предимно през първите седмици от лечението.
9. Следните симптоми на отнемане са наблюдавани най-често при плацебо-контролирани, клинични изпитвания с монотерапия в острата фаза, които оценяват симптомите при преустановяване на терапията: безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяност и раздразнителност. Честотата на тези реакции се е понижила значително 1 седмица след прекъсването.
10. Триглицериди ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (пациенти ≥ 18 -годишна възраст) или ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (пациенти < 18 -годишна възраст) при поне един случай.
11. Холестерол ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (пациенти ≥ 18 -годишна възраст) или ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (пациенти < 18 -годишна възраст) при поне един случай. Много често е наблюдавано повишение на LDL холестерола от ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Средната промяна сред пациентите, които са имали такова покачване, е била 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. Вижте текста по-долу.
13. Тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/l$ при поне един случай.
14. Въз основа на съобщения за нежелани събития от клинични изпитвания за повишаване на серумната креатинфосфокиназа, несвързано със невролептичен малигнен синдром.
15. Пролактинови стойности (пациенти > 18 -годишна възраст): мъже > 20 μ g/l ($> 869,56$ pmol/l); жени > 30 μ g/l ($> 1\,304,34$ pmol/l) по всяко време.
16. Може да доведе до падане.
17. HDL холестерол: мъже < 40 mg/dl (1,025 mmol/l); жени < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) по всяко време.
18. Честота при пациенти, които имат промяна в QTc от < 450 msec до ≥ 450 msec с увеличаване ≥ 30 msec. При плацебо-контролираните изпитвания с кветиапин средната промяна и честотата на пациентите с промяна до клинично значимо ниво е сходна между кветиапин и плацебо.
19. Промяна от > 132 mmol/l до ≤ 132 mmol/l при поне един случай
20. Случаи на суицидни идеи и суицидно поведение са докладвани по време на лечение с кветиапин с удължено освобождаване или непосредствено след прекратяване на лечението (вж. точки 4.4 и 5.1).
21. Вижте точка 5.1
22. Понижен хемоглобин до ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) мъже, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) жени при поне един случай, наблюдаван при 11 % от пациентите на кветиапин при всички проучвания, включително открити разширени проучвания. При тези пациенти средното максимално понижение на хемоглобина по всяко време е било -1,50 g/dl.
23. Тези съобщения често настъпват в условия на тахикардия, замайване, ортостатична хипотония и/или скрити сърдечно-съдови/респираторни заболявания.
24. На базата на промяна от нормални изходни нива до потенциално клинично значима стойност на постбазовите нива по всяко време, при всички клинични проучвания. Промени в общия T₄, свободния T₄, общия T₃ и свободния T₃ са дефинирани като $< 0,8 \times$ LLN (pmol/l) и промяната в TSH е > 5 mIU/l по всяко време.
25. На базата на повишената честота на повръщане при пациенти в старческа възраст (≥ 65 -годишна възраст).



26. Въз основа на промяна в броя на неурофилите от $\geq 1,5 \times 10^9/l$ изходно ниво до $< 0,5 \times 10^9/l$ по всяко време на терапията и въз основа на броя пациенти с тежка неутропения ($< 0,5 \times 10^9/l$) и инфекция при всички клинични проучвания с кветиапин (вж. точка 4.4).
27. На базата на промяна от нормални изходни нива до потенциално клинично значима стойност до постбазовите нива по всяко време при всички клинични проучвания. Промените в еозинофилите са дефинирани като $> 1 \times 10^9 \text{ cells/l}$ по всяко време.
28. На базата на промяна от нормални изходни нива до потенциално клинично значима стойност до постбазовите нива по всяко време при всички клинични проучвания. Промените в WBCs са дефинирани като $\leq 3 \times 10^9 \text{ cells/l}$ по всяко време.
29. На базата на съобщенията за нежелани реакции при метаболитен синдром при всички клинични проучвания с кветиапин.
30. В клинични проучвания, при някои пациенти е наблюдавано влошаване на повече от един от метаболитните фактори като тегло, кръвна захар и липиди (вж. точка 4.4).
31. Виж точка 4.6
32. Могат да се наблюдават непосредствено след началото или по време на лечението и са свързани с хипотония и/или синкоп. Честотата се основава на доклади за нежелани събития с брадикардия и свързаните с тях случаи при всички клинични изследвания с кветиапин.

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

Тежките кожни нежелани реакции (SCARs), включващи синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), са съобщавани като свързани с лечението с кветиапин.

Педиатрична популация

Същите нежелани лекарствени реакции, описани по-горе при възрастни, трябва да се имат предвид при деца и юноши. Следната таблица обобщава НЛР, които настъпват с по-висока честота при деца и юноши (10-17 години), отколкото при възрастните пациенти или НЛР, които не са били наблюдавани при възрастни.

Таблица 2. НЛР при деца и юноши, свързани с терапията с кветиапин, които се наблюдават с по-висока честота, отколкото при възрастни или не са наблюдавани сред популацията възрастни

Честотата на нежеланите събития е разделена на: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

СОК	Много чести	Чести
Нарушения на ендокринната система	Повишени стойности на пролактин ¹	
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишаване на апетита	
Нарушения на нервната система	Екстрапирамидни симптоми ^{3,4}	Синкоп
Съдови нарушения	Повишаване на артериалното налягане ²	



Ресираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Ринит
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Раздразнителност ³

1. Пролактинови стойности (пациенти < 18-годишна възраст): > 20 ug/l (> 869,56 pmol/l) мъже; > 26 ug/l (> 1 130,428 pmol/l) жени по всяко време. По-малко от 1 % от пациентите са имали повишаване на пролактин > 100 ug/l.
2. Въз основа на промени над клинично значимите прагове (възприети от Националните Институтути по здравни критерии) или повишаване > 20 mmHg за систолното или > 10 mmHg за диастолното кръвно налягане по всяко време в две (3-6 седмици) плацебо-контролирани изпитвания в острата фаза при деца и юноши.
3. Забележка: Честотата е в съответствие с тази, наблюдавана при възрастни, но може да бъде свързана с различни клинични последици при децата и юношите, в сравнение с възрастни.
4. Вж. точка 5.1.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

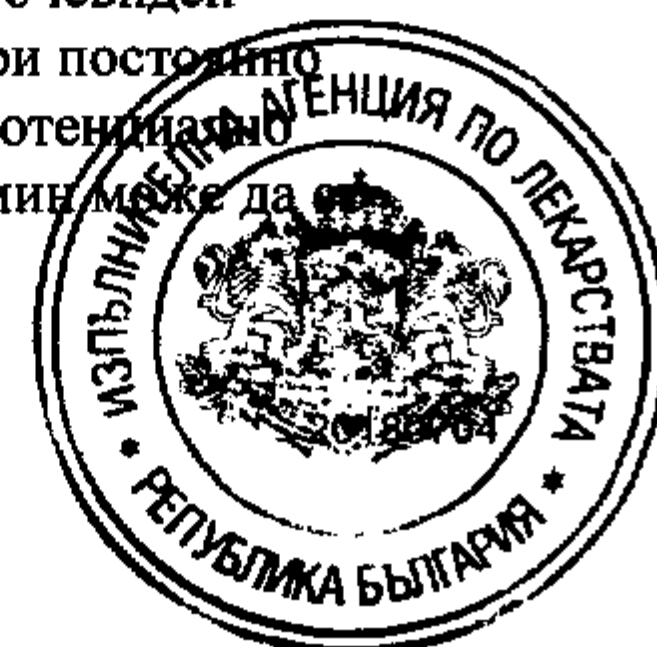
Симптоми

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

Предозирането може да доведе до удължаване на QT интервала, гърчове, епилептичен статус, рабдомиолиза, потискане на дишането, задръжка на урина, обърканост, делириум, и/или възбуда, кома и смърт. Пациенти с предшестващо тежко сърдечно-съдово заболяване могат да бъдат изложени на повишен риск от ефектите на предозиране (вж. точка 4.4, „Ортостатична хипотония“).

Мерки при предозиране

Няма специфичен антидот за кветиапин. При наличие на тежки признаци, трябва да се обмисли възможността за участие 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. Според публикуваните литературни данни, пациентите с делириум и възбуда и очевиден антихолинергичен синдром могат да бъдат лекувани с физостигмин 1 - 2 mg (при постоянно наблюдение на ЕКГ). Това не се препоръчва като стандартно лечение, поради потенциално негативните ефекти на физостигмин върху сърдечната проводимост. Физостигмин може да се



използва, ако няма отклонения в ЕКГ. Не използвайте физостигмин при аритмия, някаква степен на сърдечен блок или удължаване на QRS комплекса.

Тъй като превенцията на абсорбция при предозиране не е проучена, при по-тежки отравяния може да се извърши стомашна промивка, по възможност до един час след поглъщане. Трябва да се обмисли приложение на активен въглен.

При предозиране с кветиапин, упоритата хипотония трябва да се овладява с подходящи мерки, като интравенозно вливане на течности и/или симпатикомиметици. Епинефрин и допамин трябва да бъдат избягвани, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията в условия на кветиапин-индуцирана алфа-блокада.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици;
АТС код: N05 AH04

Механизъм на действие

Кветиапин е атипично антипсихотично средство. Кветиапин и активният метаболит норкветиапин в човешката плазма взаимодействат с широк спектър невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и норкветиапин показват висок афинитет към серотониновите (5HT₂) рецептори, както и към допаминовите D₁ и D₂ рецептори в мозъка. Предполага се, че именно тази комбинация от рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 5HT₂ рецептори в сравнение с D₂-рецепторите допринася за клиничните антипсихотични свойства и ниския потенциал за предизвикване на екстрапирамидни симптоми (ЕПС) от страна на кветиапин, в сравнение с типичните антипсихотици. Кветиапин и норкветиапин нямат значителен афинитет към бензодиазепиновите рецептори, но имат висок афинитет към хистаминергичните и адренергични алфа1 рецептори, умерен афинитет към адренергичните алфа2 рецептори и умерен до висок афинитет към някои мускаринови рецептори. Инхибирането на NET и частичното агонистично действие към 5HT_{1A} местата от норкветиапин може да допринесе за терапевтична ефикасност на кветиапин като антидепресант.

Фармакодинамични ефекти

Кветиапин е активен при тестовете за антипсихотична активност, като условно рефлекторно избягване. Той също блокира действието на допаминовите агонисти, установено с поведенчески или електро-физиологични методи и повишава концентрациите на метаболитите на допамин, неврохимичния индекс на D₂ рецепторната блокада.

При предклинични проучвания за предсказване на ЕПС, кветиапин има атипичен профил и се различава от стандартните антипсихотични лекарства. Кветиапин не води до развитие на свръхчувствителност на D₂- допаминовия рецептор след хронично приложение. Кветиапин предизвиква само слаба катаlepsия в дози, ефективно блокиращи допаминовите D₂- рецептори. Кветиапин демонстрира селективност по отношение на лимбичната система, като блокира деполаризацията на мезолимбичните, но не и на нигростриалните допамин-съдържащи неврони след хронично приложение. Кветиапин показва минимална способност за предизвикване на дистония при халоперидол-сенситизирани или нетретирани с лекарства маймуни след остро и хронично приложение (вж. точка 4.8).



Клинична ефикасност

Шизофрения

Резултатите от три плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи пациенти с шизофрения, приемащи различни дози кветиапин, не показват разлика между кветиапин и плацебо по отношение на честотата на инцидентите от ЕПС или придружаващо лечение с антихолинергични средства. Плацебо-контролирано проучване, оценяващо фиксирани дози на кветиапин в диапазон 75-750 mg дневно, не дава доказателства за увеличение на ЕПС или едновременна употреба на антихолинергици. Дългосрочната ефективност на кветиапин с незабавно освобождаване за предотвратяване на рецидиви на шизофрения не е проверена чрез слепи клинични проучвания. В открити клинични проучвания, при пациенти с шизофрения, кветиапин е ефективен при поддържане на клиничното подобрене при продължително лечение при пациенти, които са показали отговор към първоначалното лечение, предполагайки известна дългосрочна ефективност.

Биполярно разстройство

В четири плацебо-контролирани проучвания, оценяващи кветиапин в дози до 800 mg дневно за лечение на умерени до тежки епизоди на мания (две от които са проведени като монотерапия и две като допълнителна терапия към литиеви лекарствени продукти или дивалпроекс), не са установени разлики между кветиапин и плацебо-третираните групи по отношение на инциденти, свързани с екстрапирамидни симптоми (ЕПС) или едновременно приложение на антихолинергици.

Две изследвания, оценяващи лечението на умерени до тежки манийни епизоди, са показали подобър 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 предотвратява последващи манийни или депресивни епизоди. Ограничени са данните относно комбинацията на кветиапин с дивалпроекс или литий при лечение на умерени до тежки манийни епизоди на 3-та и 6-та седмица, въпреки че комбинираната терапия е била добре понасяна от пациентите. Данните са показали адитивен ефект около 3-та седмица. Другото проучване не показва такъв ефект на 6-та седмица от лечението.

Средната доза кветиапин в последната седмица на лечение при пациентите, при които е налице клиничен отговор е приблизително 600 mg/ден и приблизително 85 % от отговорилите са в дозовата граница между 400 и 800 mg дневно.

При 4 клинични изпитвания с продължителност 8 седмици при пациенти с умерени до тежки депресивни епизоди с биполярно I или II разстройство, кветиапин IR 300 mg и 600 mg значително превъзхожда плацебо по отношение на съответните измерени резултати: подобрене в средната оценка по скалата MADRS и поне 50 % подобрене в общата оценка по скалата MADRS спрямо изходното ниво. Няма разлика в степента на ефекта между пациентите, приемали 300 mg кветиапин IR и тези, приемали доза от 600 mg.

В последващата фаза на две от тези изпитвания, е демонстрирано, че дългосрочното лечение на пациенти, повлияващи се от кветиапин IR от 300 или 600 mg, е ефективно в сравнение с плацебо само по отношение на депресивните симптоми, но не и по отношение на манийни симптоми.

В две изпитвания за предотвратяване на рецидивите, оценяващи кветиапин в комбинация с лекарства, стабилизиращи настроението, при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди с промяна на настроението, комбинацията с кветиапин превъзхожда монотерапията с тимостабилизатори по отношение на увеличаване на времето до поява на рецидив на някакво такова събитие (манийно, смесено или депресивно). Кветиапин в доза от 400 mg до 800 mg е прилаган на два приема дневно като комбинирана терапия с литий или валпроат.



В 6-седмично, рандомизирано, проучване на литий и кветиапин таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо и кветиапин таблетки с удължено освобождаване при възрастни пациенти с остра мания, разликата в средното подобрене по YMRS между групата с добавен литий и групата с добавено плацебо е 2,8 пункта, а разликата в % отговорили (дефинирани като 50 % подобрене спрямо изходното ниво на YMRS) е била 11 % (79 % в групата с добавен литий спрямо 68 % в групата с добавено плацебо).

В едно дългосрочно изпитване (лечение до 2 години), оценяващо предотвратяването на рецидиви при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди с промяна на настроението, кветиапин превъзхожда плацебо по отношение на увеличаване на времето до поява на рецидив (маниен, смесен или депресивен), при пациенти с биполарно I разстройство. Броят пациенти с промяна в настроението е 91 (22,5 %) в групата на кветиапин, 208 (51,5 %) в плацебо-групата и съответно 95 (26,1 %) в групата на литий. При сравняване на продължително лечение с кветиапин спрямо превключване на литий при пациенти, отговорили на кветиапин, резултатите показват, че превключването на литий не предлага допълнителна полза по отношение предотвратяването на рецидив.

Клиничните изпитвания са показали, че кветиапин е ефективен при шизофрения и мания, когато се прилага двукратно дневно, въпреки че неговият фармакокинетичен полуживот е средно 7 часа. Това по-късно е подкрепено и с данните от позитрон-емисионно томографско (PET) изследване, което идентифицира, че блокирането на 5HT₂- и D₂- рецепторите от кветиапин се поддържа до 12 часа. Безопасността и ефикасността на дози, по-високи от 800 mg дневно, не са били оценявани.

Клинична безопасност

В краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания при шизофрения и биполарна мания, обобщената честота на ЕПС е подобна на тази при плацебо (шизофрения: 7,8 % за кветиапин и 8,0 % за плацебо; биполарна мания: 11,2 % за кветиапин и 11,4 % за плацебо). Повисок процент на екстрапирамидни симптоми е наблюдаван при пациентите, лекувани с кветиапин в сравнение с тези, които са лекувани с плацебо, при краткосрочни, плацебо-контролирани проучвания на голямо депресивно разстройство и биполарна депресия. В краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания при биполарна депресия, обобщената честота на екстрапирамидни симптоми е 8,9 % за кветиапин в сравнение с 3,8 % за плацебо. При краткосрочни плацебо-контролирани проучвания на биполарна депресия обобщената честота на екстрапирамидни симптоми е била 5,4 % за кветиапин с удължено освобождаване и 3,2 % за плацебо. В краткосрочни плацебо-контролирани проучвания на монотерапия при пациенти в старческа възраст с големи депресивни епизоди, обобщената честота на екстрапирамидни симптоми е била 9,0 % за кветиапин с удължено освобождаване и 2,3 % за плацебо. Както при биполарна депресия, така и при голямо депресивно разстройство, честотата на индивидуалните нежелани реакции (напр. акатизия, екстрапирамидни нарушения, тремор, дискинезия, дистония, безпокойство, неволни мускулни контракции, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) е най-общо ниска и не надвишава 4 % във всяка терапевтична група.

В краткосрочни плацебо-контролирани с фиксирана доза (50 mg/ден до 800 mg/ден) клинични проучвания (проведени за 3 до 8 седмици), средното наддаване на тегло за пациентите лекувани с кветиапин варира от 0,8 kg при 50 mg дневна доза до 1,4 kg при 600 mg дневна доза (с по-ниско наддаване при дозата от 800 mg дневно), в сравнение с 0,2 kg за лекуваните с плацебо пациенти. Процентът на лекуваните с кветиапин пациенти, които са увеличили с ≥ 7 % телесното си тегло варира от 5,3 % при 50 mg дневна доза до 15,5 % за дозата от 400 mg дневно (с по-слабо наддаване на тегло при дозите от 600 и 800 mg дневно), в сравнение с 3,7 % за лекувани с плацебо пациенти.

В 6-седмично, рандомизирано, проучване на литий и кветиапин таблетки с удължено освобождаване спрямо плацебо и кветиапин таблетки с удължено освобождаване при възрастни



пациенти с остра мания показва, че комбинацията на кветиапин таблетки с удължено освобождаване с литий води до повече нежелани събития (63 % спрямо 48 % при кветиапин таблетки с удължено освобождаване в комбинация с плацебо). Резултатите, свързани с безопасността показват по-висока честота на екстрапирамидни симптоми, съобщавани при 16,8 % от пациентите в групата с добавен литий и 6,6 % при групата с добавено плацебо, по-голямата част от които се състоят от тремор, съобщаван при 15,6 % от пациентите в групата с добавен литий и 4,9 % в групата с добавено плацебо. Честотата на сънливост е по-висока в групата на кветиапин таблетки с удължено освобождаване с добавен литий (12,7 %) в сравнение с групата на кветиапин таблетки с удължено освобождаване с добавено плацебо (5,5 %). В допълнение, при по-висок процент от пациентите, лекувани в групата с добавен литий (8,0 %) се наблюдава повишение на теглото (≥ 7 %) в края на лечението, в сравнение с пациентите в групата с добавено плацебо (4,7 %).

Дългосрочни проучвания за предотвратяване на рецидив са имали открит период (вариращ от 4 до 36 седмици), по време на който пациентите са лекувани с кветиапин, последван от рандомизиран период на спиране, когато пациентите са рандомизирани на кветиапин или плацебо. За пациентите, които са били рандомизирани на кветиапин средното увеличаване на теглото по време на открития е период е било 2,56 kg, а до седмица 48 от периода на рандомизиране, средното увеличаване на тегло е било 3,22 kg, в сравнение с изходното от открития период. За пациентите, които са рандомизирани на плацебо, средното увеличаване на тегло по време на открития период е било 2,39 kg, и до седмица 48 от периода на рандомизиране, средното увеличаване на тегло е било 0,89 kg, в сравнение с изходното от открития период.

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, честотата на мозъчно-съдови събития на 100 пациенто-години не е по-висока в групата пациенти, лекувани с кветиапин, в сравнение с групата, лекувана с плацебо.

Във всички краткосрочни плацебо-контролирани изпитвания на монотерапия при пациенти с изходна стойност на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/l$, честотата на случаите на поне едно понижаване на неутрофилния брой $< 1,5 \times 10^9/l$ е 1,9 % при пациенти, лекувани с кветиапин, в сравнение с 1,3 % при пациентите, приемали плацебо. Честотата на промяна до $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ е била еднаква (0,2 %) при пациентите лекувани с кветиапин и при пациентите приемали плацебо. Във всички клинични изпитвания (плацебо-контролирани, открити, с активно сравняване) при пациенти с изходна стойност на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/l$, честотата на поне една поява на брой на неутрофилите $< 1,5 \times 10^9/l$ е 2,9 % и до $< 0,5 \times 10^9/l$ е 0,21 % при пациентите, лекувани с кветиапин.

Лечението с кветиапин се свързва със слабо дозозависимо понижаване на стойностите на хормоните на щитовидната жлеза. Промените в TSH са 3,2 % в групата на кветиапин спрямо 2,7 % в групата на плацебо. Честотата на реципрочни, потенциални клинично значими промени на T_3 или T_4 и TSH при тези изпитвания е рядка и наблюдаваните промени в стойностите на тиреоидните хормони не се свързва с клинични симптоми на хипотиреоидизъм.

Понижаването на общия и свободен T_4 е максимално в първите шест седмици от лечението с кветиапин, без по-нататъшно понижаване при дългосрочно лечение. За около 2/3 от всички случаи, спирането на лечението с кветиапин е свързано с обратимост на ефектите върху общия и свободен T_4 , независимо от продължителността на лечението.

Катаракта/помътняване на лещата

При клинични проучвания за оценка на катарактогенния потенциал на кветиапин (200-800 mg дневно) спрямо рисперидон (2-8 mg дневно) при пациенти с шизофрения или шизоафективни разстройства, процентът на повишено ниво на опалесценция на лещата не е по-висок при кветиапин (4 %), в сравнение с рисперидон (10 %) при пациенти с поне 21-месечна експозиция.



Педиатрична популация

Клинична ефикасност

Ефикасността и безопасността на кветиапин е проучена в 3-седмично плацебо-контролирано изпитване за лечение на манийно разстройство (n = 284 пациенти от САЩ на възраст 10-17 години). Около 45 % от пациентите са били с поставена диагноза синдром на дефицит на вниманието. Освен това, е проведено 6-седмично плацебо-контролирано изпитване за лечението на шизофрения (n = 222 пациенти на възраст 13-17 години). И в двете изпитвания са били изключени пациентите, за които се знае, че не се повлияват от кветиапин. Лечението с кветиапин е започнато с 50 mg дневно и на ден 2 е повишено до 100 mg дневно, а впоследствие дозата е титрирана до таргетна доза (мания 400-600 mg/ден; шизофрения 400-800 mg/ден) с нарастване от 100 mg/ден, приложени два или три пъти дневно.

В проучването на манията, разликата в средната промяна на LS от изходното ниво по скалата за оценка на мания на Young (YMRS) (активно вещество минус плацебо) е -5,21 за кветиапин 400 mg/ден и -6,56 за кветиапин 600 mg/ден. Честотата на отговор (подобрене по YMRS \geq 50 %) е 64 % за кветиапин 400 mg/ден, 58 % за 600 mg/ден и 37 % за плацебо рамото.

В проучването с шизофрения, разликата в средната промяна на LS от изходното ниво по скалата за положителните и отрицателните синдроми (PANSS) (активно вещество минус плацебо) е -8,16 за кветиапин 400 mg/ден и -9,29 за кветиапин 800 mg/ден. Нито ниската (400 mg/ден), нито високата доза (800 mg/ден) кветиапин превъзхожда плацебо по отношение на процента повлияли се пациенти, определен като \geq 30 % намаление спрямо изходното ниво по PANSS. И при манията, и при шизофренията по-високите дози водят до числено по-ниска честота на отговор.

В трето краткосрочно плацебо-контролирано проучване с монотерапия на кветиапин таблетки с удължено освобождаване при деца и юноши (10 – 17 години) с биполярна депресия, не е доказана ефикасност.

Няма данни за поддържането на ефекта или за предотвратяването на рецидивите в тази възрастова група.

Клинична безопасност

В краткосрочните педиатрични проучвания с кветиапин, описани по-горе, стойностите на EPS в активното рамо в сравнение с плацебо са били 12,9% в сравнение с 5,3% в проучванията за шизофрения, 3,6% срещу 1,1% при биполярно разстройство, и 1,1% спрямо 0% при проучванията за биполярно разстройство. Стойностите на наддадено тегло с \geq 7 % от изходното телесно тегло в активното рамо спрямо плацебо са били 17 % срещу 2,5 % при проучванията за шизофрения и биполярно разстройство, и 12,5 % в сравнение с 6 % при биполярно разстройство. Степента на суицидни събития, в активното рамо в сравнение с плацебо е била съответно 1,4% срещу 1,3% в проучването за шизофрения, 1,0 % срещу 0 % при проучването за биполярно разстройство, и 1,1 % в сравнение с 0 % при проучването за биполярно разстройство. По време на удължена след лечението фаза на проследяване при проучванията с биполярно разстройство, е имало две допълнителни събития, свързани със самоубийство при двама пациенти; един от тези пациенти е бил на лечение с кветиапин по време на събитието.

Дългосрочна безопасност

26-седмично открито разширение на интензивните проучвания (n = 380 пациенти), с гъвкаво дозиран кветиапин от 400 – 800 mg/ден, предоставя допълнителни данни за безопасността. Повишение на кръвното налягане са били съобщавани при деца и юноши и повишен алкалния екстрапирамидни симптоми и повишаване на серумния пролактин са докладвани по време на



честота при деца и юноши, отколкото при възрастни пациенти (вж. точки 4.4 и 4.8). По отношение на увеличение на теглото, коригирано спрямо нормалния растеж в дългосрочен план, увеличение от най-малко стандартно отклонение от 0,5 от изходното ниво в Body Mass Index (BMI) е било използвано като мярка за клинично значима промяна; 18,3 % от пациентите, които са били лекувани с кветиапин в продължение на най-малко 26 седмици са отговорили на този критерий.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение кветиапин се резорбира добре и се метаболизира екстензивно. Бионаличността му не се повлиява значително от приема на храна. Максималната равновесна моларна концентрация на активния метаболит норкветиапин е 35 % от тази, установена за кветиапин. Фармакокинетиката на кветиапин и норкветиапин е линейна в границите на одобрения дозов режим.

Разпределение

Свързването на кветиапин с плазмените протеини е около 83 %..

Биотрансформация

Кветиапин екстензивно се метаболизира в черния дроб, като след прилагане на радиоактивно-белязан кветиапин, на изходното съединение се падат под 5 % от непромененото лекарствено вещество в урината или фекалиите. *In vitro* изследвания са установили, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин. Норкветиапин основно се образува и елиминира от CYP3A4.

Средно 73 % от радиоактивно белязаното вещество се екскретира с урината и 21 % с фекалиите.

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

Въз основа на изследвания при животни се допуска, че кветиапин може да индуцира цитохром P450 свързаните ензими. Въпреки това, при специфични изследвания за определяне на лекарствени взаимодействия при пациенти с психоза, не е наблюдавано повишаване на активността на цитохром P450 след приложение на кветиапин.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на кветиапин и норкветиапин са приблизително 7 и 12 часа, съответно. По-малко от 5 % от средната моларна доза-фракция на свободния кветиапин и активния в плазмата при хора метаболит норкветиапин се екскретира чрез урината.

Специални популации

Пол

Фармакокинетиката на кветиапин не се различава при мъже и жени.

Старческа възраст

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



Бъбречно увреждане

Средният плазмен клирънс се намалява средно с 25 % при лица с тежки бъбречни нарушения (креатининов клирънс под $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), но стойностите на индивидуалния клирънс са в границите на тези на нормалните индивиди.

Чернодробно увреждане

Средният плазмен клирънс се намалява приблизително с 25 % при лица с тежки чернодробни увреждания (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин се метаболизира екстензивно в черния дроб, увеличени плазмени концентрации се очакват при популацията с чернодробно увреждане. При тези пациенти може да бъде необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетичните данни са събрани при 9 деца на възраст 10-12 години и 12 юноши, при които е поддържано равновесно състояние при лечение с 400 mg кветиапин два пъти дневно. В равновесно състояние, плазмените концентрации на изходното вещество, кветиапин, стандартизирани според дозата, при деца и юноши (10-17 години) са били сходни с тези при възрастни, въпреки че C_{max} при деца е била в по-високия край на диапазона, наблюдаван при възрастни. AUC и C_{max} за активния метаболит норкветиапин са били по-високи, приблизително съответно 62 % и 49 % при деца (10 - 12 години) и съответно 28 % и 14 % при юноши (13 - 17 години), в сравнение с тези, установени при възрастни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма доказателства за генотоксичност в серия от *in vitro* и *in vivo* изследвания за генотоксичност. При лабораторни животни, след експозиция със съответното клинично ниво, 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 дългоопашати макаци е наблюдавана хипертрофия на тироидните фоликуларни клетки, намаление на плазмените концентрации на T_3 , понижаване концентрацията на хемоглобина и намаление на броя на червените и бели кръвни клетки; при кучета – помътняване на лещата и катаракта. (За катаракта/помътняване на лещата вж. точка 5.1).

При проучване за ембриофетална токсичност върху зайци честотата на карпално/тарзална флексура при плода е увеличена. Този ефект се наблюдава в присъствието на явни ефекти при майката, като редуцирано наддаване на телесно тегло. Тези ефекти са били очевидни при нива на експозиция на майката подобни или малко по-високи от тези при максимална терапевтична доза при хора. Значението на тази находка за хора не е известно.

В проучване на фертилитета, проведено върху плъхове е наблюдавано пределно намаляване на мъжката плодовитост и псевдобременност, продължителни периоди на диеструс, повишен прекоитален интервал и намалена честотата на бременност. Тези ефекти са свързани с повишени стойности на пролактина и не са директно приложими при хора, поради видовете различия в хормоналния контрол на репродукцията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Таблетно ядро:

Целулоза, микрокристална

Повидон K29-32



Калциев хидроген фосфат дихидрат
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка:

Хипромелоза бсР (Е 464)
Титанов диоксид (Е 171)
Лактоза монохидрат
Макрогол 3350
Триацетин
Жълт железен оксид Е172 (само за таблетките от 100 mg)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Този продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистери (PVC/PVDC/Al фолио, PVC/Al фолио)
Опаковки за таблетки (HDPE)

Видове опаковки:

Блистери:

Сетинин 100 mg филмирани таблетки: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 таблетки
Сетинин 200 mg филмирани таблетки: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 таблетки

Опаковка за таблетки:

Сетинин 100 mg филмирани таблетки: 100, 250 таблетки
Сетинин 200 mg филмирани таблетки: 250 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Исландия



8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Сетинин 100 mg филмирани таблетки: Рег. № 20090076

Сетинин 200 mg филмирани таблетки: Рег. № 20090078

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

Дата на първо разрешаване: 04.03.2009 г.

Дата на последно подновяване: 27.03.2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10.07.2018

