

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ДАТА

П-4807/11.05.08

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

*Hedonin 25 mg, film-coated tablet*

*Хедонин 25 mg филмирани таблетки*

*Hedonin 100 mg, film-coated tablets*

*Хедонин 100 mg филмирани таблетки*

*Hedonin 200 mg, film-coated tablets*

*Хедонин 200 mg филмирани таблетки*

*Hedonin 300 mg, film-coated tablets*

*Хедонин 300 mg филмирани таблетки*

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

*Хедонин 25 mg филмирани таблетки*

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg кветиапин (*quetiapine*) като кветиапинов фумарат.

*Помощни вещества:*

Една таблетка съдържа 0,95 mg лактоза.

*Хедонин 100 mg филмирани таблетки*

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

*Помощни вещества:*

Една таблетка съдържа 3,8 mg лактоза.

*Хедонин 200 mg филмирани таблетки*

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

*Помощни вещества:*

Една таблетка съдържа 7,6 mg лактоза.

*Хедонин 300 mg филмирани таблетки*

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg кветиапин (*quetiapine*) като кветиапинов фумарат.

*Помощни вещества:*

Една таблетка съдържа 11,4 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

*Хедонин 25 mg филмирани таблетки*

Кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с прасковен цвят.



#### *Хедонин 100 mg филмирани таблетки*

Кръгли, жълти на цвят, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна\*.

#### *Хедонин 200 mg филмирани таблетки*

Кръгли, бели на цвят, двойно-изпъкнали филмирани таблетки.

#### *Хедонин 300 mg филмирани таблетки*

Бели, с капсулна форма филмирани таблетки с делителна черта от едната страна\*.

\*Таблетката може да се разделя на две еднакви половини.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Лечение на шизофрения.

Лечение на умерени до тежки манийни епизоди.

Хедонин не е показан за предотвратяване на рецидив на маниакални или депресивни епизоди.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Хедонин може да се приема със или без храна.

#### Възрастни

*При лечение на шизофрения:*

Хедонин трябва да се приема два пъти дневно. Общата дневна доза за първите 4 дни от лечението е 50 mg кветиапин (1-ви ден), 100 mg кветиапин (2-ри ден), 200 mg кветиапин (3-ти ден) и 300 mg кветиапин (4-ти ден).

След четвъртия ден, дозата трябва да се титрира до обичайната дневна ефективна доза между 300 и 450 mg кветиапин. Тя може да се коригира в зависимост от терапевтичния отговор и поносимостта на отделния пациент в границите от 150 до 750 mg кветиапин дневно.

*За лечение на манийни епизоди, свързани с биполарно разстройство*

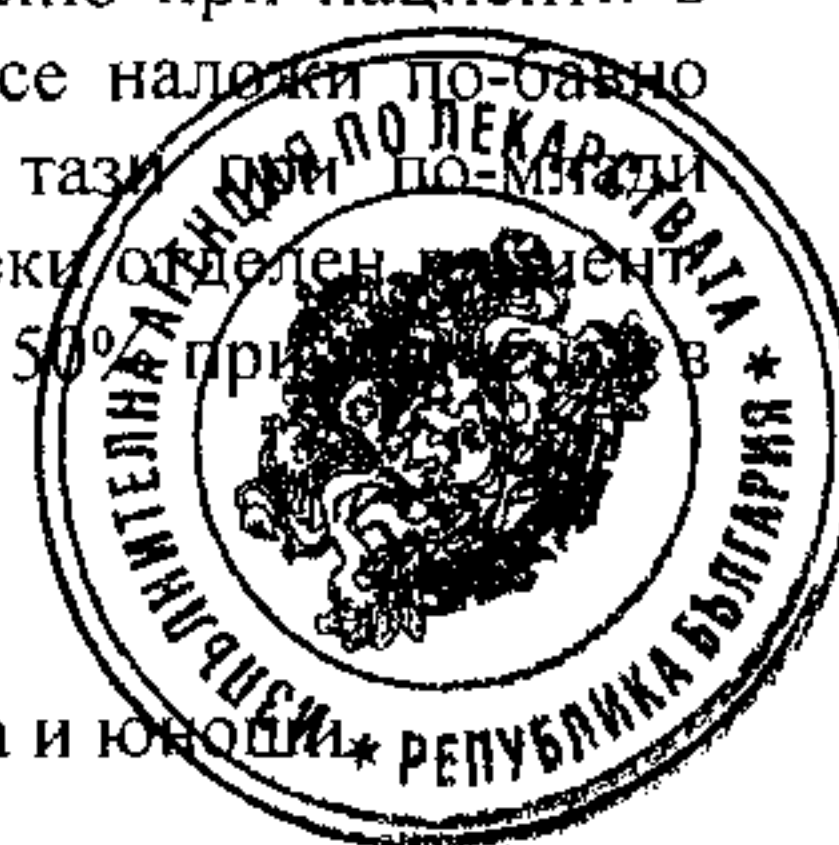
Хедонин трябва да се приема два пъти дневно. Общата дневна доза за първите 4 дни от лечението е 100 mg (1-ви ден), 200 mg (2-ри ден), 300 mg (3-ти ден) и 400 mg (4-ти ден). Последващото коригиране на дозата до 800 mg кветиапин дневно до шестия ден трябва да се провежда чрез увеличаване на дозата с не повече от 200 mg на ден. Дозата може да се коригира в зависимост от терапевтичния отговор и поносимостта на отделния пациент в границите от 200 до 800 mg кветиапин дневно. Обичайната дневна ефективна доза е между 400 и 800 mg.

#### Пациенти в напреднала възраст

Както при други антипсихотици, Хедонин 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.

#### Деца и юноши

Не е правена оценка на ефикасността и безопасността на Хедонин 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, Хедонин 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, лечението трябва да започне с 25 mg 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.

#### Поддържащо лечение:

Докато няма данни за продължителността на периода, през който може да се прилага кветиапин при болни с шизофрения, за много други антипсихотични лекарства е доказана ефективността от провеждане на поддържащо лечение.

По тази причина се препоръчва пациентите да продължават терапията с кветиапин. Препоръчва се да се прилага минималната доза за поддържане на ремисия.

Необходима е периодична преценка на състоянието на пациентите с оглед определяне на необходимостта от поддържаща терапия или нейното преустановяване.

#### Възобновяване на преустановено лечение при болни, които вече са приемали кветиапин:

Няма данни за подобни случаи. В случай, че се налага възобновяване на терапията с кветиапин при болни, които преди това са преустановили лечението с този лекарствен продукт, се препоръчва да се процедира по следния начин: при възобновяване на лечението при пациенти, при които интервалът е по-малък от една седмица, лечението може да се поднови с прилаганата поддържаща доза. При болни, които са преустановили терапията с кветиапин за повече от една седмица, началната титрационна схема трябва да бъде съобразена с определяне на ефективна доза в зависимост от клиничния отговор на пациента.

#### Преминаване от лечение с други антипсихотици на терапия с кветиапин:

Няма данни за целенасочено преминаване на пациенти, които провеждат лечение с други антипсихотици към терапия с кветиапин или за комбинирано приложение на кветиапин с други антипсихотици.

Докато рязкото преустановяване на предхождащата антипсихотична терапия може да бъде приемливо при някои пациенти с шизофрения, за повечето болни е по-приемливо постепенно преустановяване на лечението. Във всички случаи, при които се налага едновременно приложение на два антипсихотични лекарствени продукта, периодът на застъпване трябва да бъде възможно най-кратък.

При преминаване на пациенти с шизофрения, лекувани с депо-антипсихотици към терапия с кветиапин, ако е обосновано по медицински причини, терапията с кветиапин трябва да започне по време на следващата определена по схема инжекция с депо-препарат. Периодично трябва да се преценява необходимостта от продължаване на лечението с прилагания лекарствен продукт поради нежеланите екстрапирамидни ефекти на предшестващата антипсихотична терапия с депо-препарат.

### **4.3 Противопоказания**

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

Едновременното приложение на инхибитори на цитохром-Р-450-3А4, като например еритромицин, азоловите инхибитори, азоловите антимиотици, еритромицин, кларитромицин и фазодол е противопоказано (вж. точка 4.5).





#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Сомнолентност:

Лечението с кветиапин е свързано с поява на сомнолентност и подобни симптоми като седиране (вж. точка 4.8).

##### Сърдечно-съдово увреждане

Хедонин трябва да се използва внимателно при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдова болест или други състояния, предразполагащи към хипотония. Кветиапин може да предизвика ортостатична хипотония, особено по време на началния период на повишаване на дозата и следователно, трябва да се прецени, ако това се случи, нуждата от намаляване или по-постепенното титриране на дозата.

##### Гърчове

При контролирани клинични проучвания не е установена разлика в появата на гърчове между пациенти, лекувани с кветиапин или плацебо. Както при други антипсихотични средства се препоръчва повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за гърчове (вж. точка 4.8).

##### Късна дискинезия

Ако се появят признаци и симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението с Хедонин (вж. точка 4.8).

##### Невролептичен малигнен синдром

Невролептичният малигнен синдром се свързва с лечението с антипсихотични лекарствени средства, включително с кветиапин (вж. точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променен психичен статус, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност и повишена креатинфосфокиназа. В такъв случай, трябва да се преустанови приложението на Хедонин и да се започне подходящо лечение.

##### Тежка неутропения

При проведени клинични проучвания с кветиапин, нечесто е отбелязвана тежка неутропения (неутрофилен брой  $<0,5 \times 10^9/L$ ). Повечето случаи на тежка неутропения са възникнали в първите няколко месеца след започване на лечението с кветиапин. Не е установена отчетлива дозозависима връзка. При постмаркетинговия опит е отчетено отзвучаване на левкопенията и/или неутропенията след преустановяване на лечението с кветиапин. Възможните рискови фактори за възникване на неутропения включват предшестващ нисък брой на белите кръвни клетки (WBC) и анамнеза за лекарствено индуцирана неутропения. Лечението с кветиапин трябва да се преустанови при пациенти с брой на неутрофилите  $<1,0 \times 10^9/L$ . Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция и да се проследява броя на неутрофилните клетки (до нарастване над  $1,5 \times 10^9/L$ ). (Вж. точка 5.1).

##### Взаимодействия

Вижте също точка 4.5.

Едновременното приложение на Хедонин с мощни индуктори на чернодробните ензими, като карбамазепин или фенитоин, значително намалява плазмените концентрации на кветиапин, което може да повлияе ефикасността на лечението с Хедонин. При пациенти, които приемат индуктор на чернодробните ензими, трябва да се започва лечение с Хедонин, само ако лекарят прецени, че ползата от използване на лекарствения продукт превъзвеща риска от преустановяване приема на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора да се извършва постепенно и при необходимост да се преустанови приемът на индуктор (напр. натриев валпроат).

##### Хипергликемия

По време на лечение с кветиапин е отбелязана хипергликемия или екзacerbация на съществуващ захарен диабет. При болни със захарен диабет и пациенти с рискови фактори за



развитие на това заболяване, е уместно провеждане на адекватно клинично мониториране (вж. точка 4.8).

#### Липиди

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

#### Удължаване на QT- интервала

При клинични проучвания и в съответствие с кратката характеристика на продукта, приложението на кветиапин не е свързано с персистиращо удължаване на абсолютния QT-интервал. Въпреки това (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 използва внимателно при предписване с други лекарствени продукти, които удължават QT- интервала, както и едновременно с други невролептици, особено при пациенти в напреднала възраст, при болни с със синдром на вродено удължаване на QT- интервала, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

#### Отнемане

Остри симптоми на отнемане като безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, световъртеж и раздразнителност са описани при внезапно преустановяване приема на антипсихотични лекарствени средства, включително кветиапин.

Има съобщения за рецидив на психотичните симптоми и поява на неволеви двигателни нарушения (като акатизия, дистония и дискинезия). Препоръчва се постепенно преустановяване на лечението в продължение най-малко на 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 психотици при дементно болни, е установено приблизително 3-кратно повишаване 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 пациенти. Кветиапин трябва да се използва внимателно при болни 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. 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 третираните с кветиапин пациенти от 5,5% срещу 3,2% при плацебо групата. 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.

#### Лактозна непоносимост

Хедонин съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на лактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### Допълнителна информация

Данните от проучвания на Хедонин в комбинация с дивалпрокс или литий при остри и хронични 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.

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

С оглед на първичните ефекти върху централната нервна система на кветиапин, Хедонин 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 Р450 медирания метаболизъм на кветиапин. В проучване при здрави доброволци при едновременно прилагане на кветиапин (доза от 25 mg) с кетоконазол, СУР3А4 инхибитор, е установено 5-8 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 АUC) до средно 13% от експозицията при самостоятелно прилагане на кветиапин, въпреки че при някои пациенти е наблюдаван по-голям ефект. Това взаимодействие може да окаже влияние върху ефикасността на лечението с Хедонин.

Едновременното приложение на кветиапин с фенитоин (друг индуктор на микрозомалните ензими) предизвиква значително повишаване на клирънса на кветиапин с приблизително 450%. Пациентите, които приемат индуктор на чернодробните ензими трябва да провеждат лечение с Хедонин, само ако лекуващият лекар прецени, че евентуалната полза от терапия с Хедонин превишава риска от лечението с чернодробни ензимни индуктори. Важно е всяка промяна в терапията с чернодробни ензимни индуктори да се извършва постепенно. При необходимост, това лекарство може да се замени с не-индуктор (напр. натриев валпроат) (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременно приложение на антидепресантите имипрамин (известен СУР2D6 инхибитор) или флуоксетин (известен СУР3А4 и СУР2D6 инхибитор).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременно приложение с антипсихотиците рисперидон или халоперидол. При едновременно 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 при едновременно приложение с кветиапин.

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

Не са провеждани съответни проучвания за взаимодействие с най-често използваните сърдечно-съдови лекарства.

Трябва да се внимава при едновременно 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 при опитни животни, няма индикации за увреждания, въпреки че не са проучени възможните ефекти върху феталното око. Поради това, Хедонин трябва да се използва по време на бременност, само ако ползите оправдават потенциалните рискове. При проследяване на бременности, при които е прилаган Хедонин, 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 Хедонин.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране или работа с машини

Хедонин оказва голямо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Имайки предвид първичните ефекти върху централната нервна система, кветиапин може да окаже влияние върху дейностите, които изискват психична концентрация. По тази причина, 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 отбелязваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при употреба на кветиапин са сомнолентност, световъртеж, сухота в устата, лека астения, запек, тахикардия, ортостатична хипотония и диспепсия.

Както при други антипсихотични средства, лечението с кветиапин може да се съпровожда с 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:

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| <u>Много чести</u>          | ( $\geq 1/10$ )                                       |
| <u>Чести</u>                | ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )                          |
| <u>Нечести</u>              | ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )                      |
| <u>Редки</u>                | ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$ )                    |
| <u>Много редки</u>          | ( $< 1/10\ 000$ ).                                    |
| <u>С неизвестна честота</u> | (от наличните данни не може да бъде направена оценка) |

Във всяка група по честота нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

*Чести:* левкопения<sup>1</sup>

*Нечести:* еозинофилия

*Неизвестни:* неутропения<sup>1</sup>

##### Нарушения на имунната система

*Нечести:* свръхчувствителност

*Много редки:* анафилактична реакция<sup>6</sup>

##### Нарушения на метаболизма и храненето

*Много редки:* захарен диабет<sup>1,5,6</sup>



### Психични нарушения

Има съобщения за случаи на суицидна идеация и суицидно поведение по време на лечение с кветиапин или скоро след неговото преустановяване.

### Нарушения на нервната система

Много чести: замаяност<sup>4</sup>, сомнолентност<sup>2</sup>, главоболие

Чести: синкоп<sup>4</sup>

Нечести: гърчове<sup>1</sup>, синдром на неспокойните крака, дизартрия

Много редки: тардивна дискинезия<sup>6</sup>

### Нарушения на очите

Чести: замъглено зрение

### Сърдечни нарушения:

Чести: тахикардия<sup>4</sup>

### Съдови нарушения:

Чести: ортостатична хипотония<sup>4</sup>

### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: ринит

### Стомашно-чревни нарушения

Много чести: сухота в устата

Чести: запек, диспепсия

Нечести: дисфагия<sup>8</sup>

### Хепато-билиарни нарушения

Редки: жълтеница<sup>6</sup>

Много редки: хепатит<sup>6</sup>

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: ангиоедем<sup>6</sup>, синдром на Stevens-Johnson<sup>6</sup>

### Нарушения на възпроизводителната система и гърдите

Редки: приапизъм

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: симптоми на отнемане (прекъсване)<sup>1,10</sup>

Чести: лека астения, периферен оток

Редки: злокачествен невролептичен синдром<sup>1</sup>

### Изследвания

Много чести: повишени нива на триглицеридите в серума<sup>11</sup>, повишаване на общия холестерол (предимно LDL холестерол)<sup>12</sup>

Чести: увеличаване на телесното тегло<sup>9</sup>, повишаване на серумните трансаминази (ALT, AST)<sup>3</sup>, понижен брой на неутрофилите, повишаване на кръвната захар до хипергликемични нива<sup>7</sup>

Нечести: повишени нива на гама-GT<sup>3</sup>

(1) Вижте точка 4.4

(2) Сомнолентност може да възникне през първите две седмици на лечението и обикновено отзвучава с продължаване на приема на Хедонин.





- (3) При някои пациенти, провеждащи лечение с Хедонин, е отбелязано повишаване на нивата на трансаминазите (ALT, AST) или на гама-GT в серума. Това повишение обикновено е обратимо при продължаване на лечението с Хедонин.
- (4) Както при други антипсихотици с алфа-1 адренергична блокадна активност, Хедонин често би могъл да предизвика ортостатична хипотония, свързана със замайване, тахикардия и при някои пациенти синкоп, особено по време на първоначалното титриране на дозата (вж. точка 4.4).
- (5) В редки случаи се съобщава за екзацербация на предшестващ диабет.
- (6) Изчисляването на честотата на тези НЛР е само въз основа на постмаркетингови данни.
- (7) Стойности на кръвната захар на гладно  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L) или след хранене  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) са отчетени поне един път.
- (8) Увеличаване на честотата на дисфагия при лечение с Хедонин спрямо плацебо е наблюдавано само в клиничните проучвания с биполярна депресия.
- (9) Възниква предимно през първите няколко седмици на лечението.
- (10) При клинични проучвания с плацебо-контролирана монотерапия в острата фаза, при които е направена оценка на симптомите на отнемане, най-често са наблюдавани следните симптоми след внезапно прекъсване на приема на медикамента: безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, световъртеж и раздразнителност. Честотата на тези реакции намалява значително след първата седмица от прекъсване на лечението.
- (11) Триглицериди  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2,258$  mmol/L), отчетени поне един път
- (12) Холестерол  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6,2064$  mmol/L), отчетен поне един път

Много рядко са отбелязвани случаи на удължаване на QT-интервала, камерна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и torsades de pointes при употребата на невролептици и се счита, че те са класови ефекти.

Лечението с кветиапин е свързано със слабо дозо-зависимо понижаване на нивата на тиреоидните хормони, особено на общия T4 и свободния T4. Понижаването на общия и свободния T4 е максимално в първите 2 до 4 седмици от началото на лечението с кветиапин, без по-нататъшно понижаване по време на дългосрочно лечение. В почти всички случаи, преустановяването на терапията с кветиапин е свързано с обратно развитие на ефектите по отношение на общия и свободния T4, независимо от продължителността на лечението. По-малко понижаване на стойностите на общия T3 и обратимия T3 е отчетено само при прилагане на по-високи дози. Не са отбелязани промени в нивата на тиреоид-свързващия-глобулин (TBG) и по принцип не са отчетени реципрочни повишения на тиреоид-стимулиращия хормон (TSH), без данни за предизвикване на клинично значим хипотиреоидизъм от кветиапин.

#### 4.9 Предозиране

При клинични проучвания се съобщава за фатален изход след остро предозиране с 13,6 грама, а при пост-маркетингови - при доза от 6 грама кветиапин, приет самостоятелно. Въпреки това, има съобщения за преживяемост при остро предозиране до 30 грама. При пост-маркетинговия 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 предшестващо тежко сърдечно-съдова заболяване (вж. точка 4.4).

По принцип, признаците и симптомите, за които се съобщава са вследствие на увеличаване на познатите фармакологични ефекти на лекарствения продукт, т.е. съвкупно от слабост, 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 препоръчва интензивни грижи, включващи осигуряване и поддържане на свободни дихателни пътища и 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 имат 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 Фармакодинамични 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-дезалкил кветиапин взаимодействат с широк спектър от невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и N-дезалкил кветиапин показват висок афинитет към мозъчните серотонинови (5HT<sub>2</sub>) и допаминовите D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> рецептори. Предполага се, че тази комбинация от рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към серотониновите 5HT<sub>2</sub> рецептори в сравнение с D<sub>2</sub> рецепторите допринася за клиничните антипсихотични свойства и ниския екстрапирамиден симптом (ЕПС) на кветиапин. Освен това, N-дезалкил кветиапин притежава висок афинитет към норадреналиновия транспортер (NET). Кветиапин и N-дезалкил кветиапин имат също така и висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните α<sub>1</sub>-рецептори, с по-нисък афинитет към адренергичните α<sub>2</sub> и серотонин 5HT<sub>1A</sub> рецептори. Кветиапин няма забележим афинитет към холинергичните, мускариновите или бензодиазепиновите рецептори.

#### *Фармакодинамични ефекти*

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност, като условно рефлексивно 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 D<sub>2</sub>-допаминовите рецептори.

При предклинични тестове, предвиждащи ЕПС, кветиапин се различава от стандартните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не продуцира свръхчувствителност към D<sub>2</sub>-допаминовите рецептори след хронична употреба. Той предизвиква само слаба катаlepsия в дози, които ефективно блокират D<sub>2</sub>-допаминовите рецептори. Кветиапин показва селективност към лимбичната система, като блокира деполаризацията 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-дезалкил кветиапин допринася за фармакологичната активност на кветиапин при хора.

#### *Клинична ефективност*

Резултатите от три плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с депресия, 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 дневно, 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 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.

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

За разлика от много други антипсихотици, кветиапин не предизвиква постоянно повишаване на нивата на пролактин, което се счита за особеност на атипичните антипсихотици. При клинично проучване с многократни фиксирани дози при пациенти с шизофрения не е установена разлика в нивата на пролактина между болните, третирани с кветиапин в препоръчаните дозови граници и тези приемали 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 маниакални 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 в 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 клиничните проучвания е отчетено, че кветиапин е ефективен при шизофрения и мания при прилагане два пъти дневно, въпреки че кветиапин има фармакокинетичен полуживот от приблизително 7 часа. Това се потвърждава и от данните от позитронно-емисионната томография (ПЕТ), която идентифицира, че за кветиапин има окупиране на 5HT<sub>2</sub> и D<sub>2</sub>-рецепторите до 12 часа. Не е правена оценка на сигурността и ефикасността на дози над 800 mg дневно.

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  $\geq 1,5 \times 10^9$  /L, е установена честота на поява на по-голям 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  $\geq 1,5 \times 10^9$  /L) е отбелязана честота на поява на поне един случай с неутрофилен брой  $< 0,5 \times 10^9$  /L при 0,21% от болните, лекувани с кветиапин и 0% при тези приемали плацебо, а





честотата на случаите с неутрофилен брой  $\geq 0,5 < 1,0 \times 10^9/L$  е 0,75% при пациентите, третирани с кветиапин и 0,11% при тези приемали плацебо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

След орално 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-дезалкил кветиапин са 35% от тези наблюдавани за кветиапин. Елиминационният полуживот на кветиапин и N-дезалкил кветиапин са приблизително 7 и съответно 12 часа.

Фармакокинетиките на кветиапин и N-дезалкил кветиапин са линейарни 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  $30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ), 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-дезалкил кветиапин 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 цироза). 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 CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин. N-дезалкил кветиапин се образува и елиминира предимно чрез CYP3A4.

Установено е, че кветиапин и няколко от неговите метаболити (вкл. N-дезалкил кветиапин) са слаби инхибитори на активността на човешките цитохроми P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 *in vitro*. CYP инхибиране *in vitro* е наблюдавано само при концентрации около 5 до 50 пъти по-високи от тези отчетени при препоръчаната дневна доза за хора от 300 до 800 mg. Въз основа на тези получени *in vitro* резултати, малко вероятно е едновременното приложение на кветиапин с други лекарства да доведе до клинично значимо инхибиране на цитохром P450-медирания метаболизъм на другото вещество. От проучванията при опитни животни се установява, че кветиапин може да индуцира цитохром P450 ензимите. Въпреки това, в проучване за специфични лекарствени взаимодействия при психотични пациенти не се открива нарастване на активността на цитохром P450 след прием на кветиапин.

Равновесните пикови моларни концентрации на активния метаболит N-дезалкил кветиапин са 35% от тези наблюдавани за кветиапин. Елиминационният полуживот на кветиапин и N-дезалкил кветиапин са приблизително 7 и съответно 12 часа.

При проучване с многократно дозиране при здрави доброволци фармакокинетиката на кветиапин, приеман преди и по време на лечение с кетоназол, при едновременно приложение с кетоназол е установено повишаване на



кветиапин с 235% и респ. с 522%, със съответно понижаване на средния орален клирънс с 84%. Средният полуживот на кветиапин е удължен от 2,6 до 6,8 часа, но не е установена промяна в  $t_{max}$ .

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за генотоксичност в серии от *in vitro* и *in vivo* проучвания. При лабораторни животни, изложени на клинично значими нива на експозиция, са наблюдавани следните отклонения, които все още не са потвърдени в дългосрочни клинични проучвания:

При плъхове е наблюдавано отлагане на пигмент в щитовидната жлеза. При  *cynomolgus* маймуни са наблюдавани хипертрофия на тиреоидни фоликуларни клетки, понижаване на плазмените нива на Т3, понижаване на концентрациите на хемоглобина и на червените и бели кръвни клетки, а при кучета - помътняване на лещата и катаракта.

Въз основа на тези наблюдения, ползата от лечението с кветиапин трябва да бъде балансирана спрямо рисковете за безопасността на пациента.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Хедонин 25 mg филмирани таблетки

##### *Сърцевина на таблетката:*

Безводен калциев хидрогенфосфат  
Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Натриев нишестен гликолат (Тип А)  
Повидон К 27-32  
Магнезиев стеарат

##### *Покритие на таблетката:*

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 400  
Железен оксид, жълт (E-172)  
Железен оксид, червен (E-172)

#### Хедонин 100 mg филмирани таблетки

##### *Сърцевина на таблетката:*

Безводен калциев хидрогенфосфат  
Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Натриев нишестен гликолат (Тип А)  
Повидон К 27-32  
Магнезиев стеарат

##### *Покритие на таблетката:*

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 400  
Железен оксид, жълт (E-172)



Хедонин 200 mg филмирани таблетки

*Сърцевина на таблетката:*

Безводен калциев хидрогенфофат  
Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Натриев нишестен гликолат (Тип А)  
Повидон К 27-32  
Магнезиев стеарат

*Покритие на таблетката:*

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 400

Хедонин 300 mg филмирани таблетки

*Сърцевина на таблетката:*

Безводен калциев хидрогенфофат  
Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Натриев нишестен гликолат (Тип А)  
Повидон К 27-32  
Магнезиев стеарат

*Покритие на таблетката:*

Хипромелоза  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 400

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

3 години.

**6.4 Специални условия на съхранение.**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5 Данни за опаковката**

Хедонин 25 mg филмирани таблетки

PVC/PE/PVdC/ алуминиеви блистери:  
[DK/H/1632/001/MR]  
Блистерна опаковка: 30 и 60 таблетки

Хедонин 100 mg филмирани таблетки

PVC/PE/PVdC/ алуминиеви блистери:  
[DK/H/1632/002/MR]  
Блистерна опаковка: 30, 60 и 90 таблетки





**Хедонин 200 mg филмирани таблетки**  
PVC/PE/PVdC/ алуминиеви блистери:  
[DK/H/1632/003/MR]  
Блистерна опаковка: 30, 60 и 90 таблетки

**Хедонин 300 mg филмирани таблетки**  
PVC/PE/PVdC/ алуминиеви блистери:  
[DK/H/1632/004/MR]  
Блистерна опаковка: 60 и 90 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**  
Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H.**  
Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Австрия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

