

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОДСЪБРЕНО!

ДАТА 11-33 14-5317/02.07.09

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

БРЕВЕНОКС 25 mg филмирани таблетки  
БРЕВЕНОКС 100 mg филмирани таблетки  
БРЕВЕНОКС 150 mg филмирани таблетки  
БРЕВЕНОКС 200 mg филмирани таблетки

BREVENOX 25 mg film-coated tablets  
BREVENOX 100 mg film-coated tablets  
BREVENOX 150 mg film-coated tablets  
BREVENOX 200 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

#### **БРЕВЕНОКС 25 mg филмирани таблетки:**

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg кветиапин под формата на кветиапин фумарат.

#### *Помощни вещества:*

Всяка таблетка съдържа 0,95 mg лактоза.

#### *БРЕВЕНОКС 100 mg филмирани таблетки:*

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg кветиапин под формата на кветиапин фумарат.

#### *Помощни вещества:*

Всяка таблетка съдържа 3,8 mg лактоза.

#### **БРЕВЕНОКС 150 mg филмирани таблетки:**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg кветиапин под формата на кветиапин фумарат.

#### *Помощни вещества:*

Всяка таблетка съдържа 5,7 mg лактоза.

#### **БРЕВЕНОКС 200 mg филмирани таблетки:**

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg кветиапин под формата на кветиапин фумарат.

#### *Помощни вещества:*

Всяка таблетка съдържа 7,6 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

#### **БРЕВЕНОКС 25 mg филмирани таблетки:**

Кръгли, биконвексни филмирани таблетки с прасковен цвят.

#### **БРЕВЕНОКС 100 mg филмирани таблетки:**

Кръгли, жълти, биконвесни филмирани таблетки с делителна черта от едната страна.

#### **БРЕВЕНОКС 150 mg филмирани таблетки:**



Кръгли, бледо жълти, биконвексни филмирани таблетки.

*БРЕВЕНОКС 200 mg филмирани таблетки:*

Кръгли, бели, биконвексни филмирани таблетки.

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на шизофрения.

Лечение на умерени до тежки манийни епизоди.

Лечение на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство.

БРЕВЕНОКС не е показан за превенция на рецидив от манийни или депресивни епизоди.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

БРЕВЕНОКС може да се приема с или без храна.

**Възрастни:**

**За лечение на шизофрения:**

БРЕВЕНОКС трябва да се приема два пъти дневно. Общата дневна доза за първите четири 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 нататък дозата трябва да бъде титрирана до обичайна ефективна доза от 300 mg до 450 mg кветиапин дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент, дозата може да се коригира в границите от 150 mg до 750 mg кветиапин дневно.

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

БРЕВЕНОКС трябва да се приема два пъти дневно. Общата дневна доза за първите четири дни на лечението е 100 mg (ден 1-ви), 200 mg (ден 2-ри), 300 mg (ден 3-ти), и 400 mg (ден 4-ти). Последващо коригиране на дозата до 800 mg дневно до ден 6-ти трябва да става чрез увеличение на дозата с не повече от 200 mg на ден. Дозата може да се коригира в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент в рамките на 200 до 800 mg кветиапин дневно. Обичайната ефективна доза е в границите от 400 mg до 800 mg на ден.

За лечение на депресивни епизоди при биполарно разстройство БРЕВЕНОКС трябва да се приема веднъж дневно преди лягане, тъй като това може да намали вероятността от дневната седация. Дневната доза за първите четири дни от лечението е 50 mg (Ден 1-ви), 100 mg (Ден 2-ри), 200 mg (Ден 3-ти) и 300 mg (Ден 4-ти). Препоръчителната дневна доза е 300 mg. В зависимост от клиничния отговор БРЕВЕНОКС може да бъде титриран до 600 mg дневно. Антидепресивна ефективност е демонстрирана при дози от 300 mg и 600 mg дневно, въпреки че не е наблюдавана допълнителна полза при групата на краткосрочна терапия с 600 mg (виж т. 5.1).

Лечението на депресивни епизоди при биполарно разстройство трябва да бъде предписано от лекар с опит в терапията на биполарно разстройство.

### **Пациенти в старческа възраст**

Както при другите антипсихотици, БРЕВЕНОКС трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти в старческа възраст, особено в началния период на дозиране.

Честотата на титриране на дозата може да е необходимо да става по-бавно, а дневната терапевтична доза да е по-ниска, отколкото при по-млади пациенти в зависимост от клиничния



отговор и поносимостта на отделния пациент. Средният плазмен клирънс на кветиапин е редуциран с 30 % 50 % при лица в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти. Ефикасността и безопасността не е оценявана при пациенти над 65 години с депресивни епизоди в рамките на биполарно разстройство.

#### Деца и юноши

Безопасността и ефикасността на БРЕВЕНОКС при деца и юноши не са оценявани.

#### Бъбречно увреждане

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

#### Чернодробно увреждане:

Кветиапин се метаболизира значително от черния дроб. Поради това БРЕВЕНОКС трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с доказано чернодробно увреждане, особено по време на началния период на дозиране. Лечението на пациенти с доказано чернодробно увреждане 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 на отделния пациент.

#### Поддържащо лечение:

Досега няма налични данни колко дълго кветиапин може да бъде прилаган при пациенти с шизофрения, докато ефективността на поддържащото лечение при много други антипсихотици е добре установена.

Затова се препоръчва пациентите да продължат с БРЕВЕНОКС, като се прилага най-ниската доза, необходима за поддържане на ремисията. Периодично трябва да се прави преценка, за да се определи дали пациентите имат нужда от поддържащо лечение или не.

#### Подновяване на прекъснато лечение при пациенти приемали преди това кветиапин:

Няма налични данни за тези случаи. Ако е необходимо отново да се започне лечение при пациенти, които са прекъснали предишно лечение с кветиапин е препоръчително да се продължи по следния начин: при пациенти, които са имали интервал на прекъсване на кветиапин по-малък от седмица, лечението може да продължи с дозата, използвана при поддържащото лечение. Когато се започне лечение при пациенти с прекъсване повече от една седмица, схемата на началното титриране трябва да продължи до титриране на дозата според клиничния отговор на пациента.

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

Няма налични данни, които да се отнасят точно за преминаване на пациенти от други антипсихотици към кветиапин или засягащи едновременното приложение на кветиапин и други антипсихотици. Докато внезапното спиране на предишно антипсихотично лечение може да бъде приемливо за някои пациенти с шизофрения, то за повечето от тях най-подходящо е постепенното прекъсване. Във всички случаи, когато преминаването изисква едновременното приложение на два антипсихотика, периодът на едновременния им прием трябва да бъде възможно най-кратък.

Когато пациенти с шизофрения преминават от депо антипсихотици към кветиапин, ако е подходящо, лечението с кветиапин трябва да започне по време на следващата схема за депо инжекции. Необходимостта за продължаващо лечение с лекарствения продукт поради екстрапирамидални странични ефекти на предишно лечение с депо антипсихотици трябва периодично да се подлага на оценка.

### **4.3 Противопоказания**

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



Едновременно приложение на инхибитори на цитохром P450 3A4, каквито са HIV-протеазните инхибитори, азоловите антимиотици, еритромицин, кларитромицин и нефазодон е противопоказано (виж точка 4.5).

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

##### Сомнолентност:

Лечението с кветиапин е свързано със сомнолентост и подобни симптоми, например седация (виж т. 4.8). При клинични проучвания, при лечение на пациенти с биполярна депресия седацията започва обикновено в първите три дни от лечението и обикновено е с лека до умерена интензивност. При пациенти с биполярна депресия със силно изразена сомнолентност може да е необходим по-чест контакт за минимум две седмици от началото на поява на сомнолентността или докато симптомите се подобрят и да се прецени необходимостта от спиране на лечението.

##### Сърдечно-съдово заболяване

БРЕВЕНОКС трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдово заболяване или други състояния, предразполагащи към хипотония. БРЕВЕНОКС може да предизвика ортостатична хипотония, особено по време на началния период на повишаване на дозата и следователно, трябва да се прецени нуждата от намаляване на дозата или постепенно титриране на дозата, ако това се случи.

##### Гърчове

При контролирани клинични изпитвания не е имало разлика в честотата на поява на гърчове между пациентите, лекувани с БРЕВЕНОКС или плацебо. Както при другите антипсихотични средства, препоръчва се повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за гърчове (виж точка 4.8).

##### Екстрапирамидални симптоми

При плацебо контролирани клинични проучвания кветиапин се свързва с увеличена честота от екстрапирамидални симптоми (ЕПС) в сравнение с тази на плацебо при пациенти, лекувани за големи депресивни епизоди при биполярно разстройство (виж точка 4.8).

##### Късна дискинезия

Ако се появят признаци или симптоми на късна дискинезия, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на БРЕВЕНОКС (виж точка 4.8).

##### Невролептичен малигнен синдром

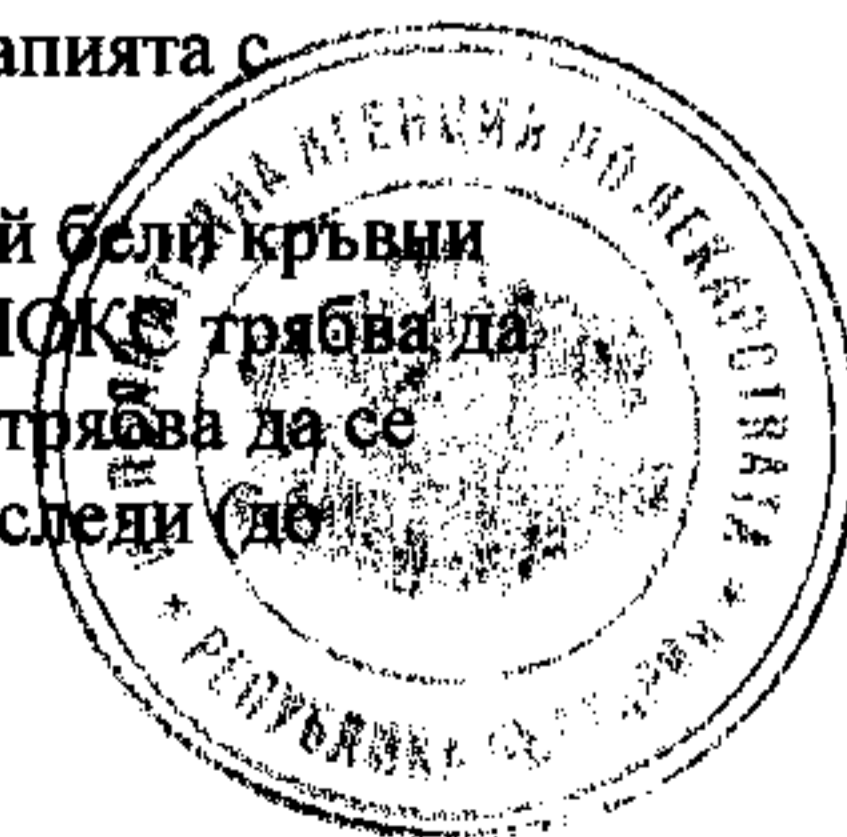
Невролептичният малигнен синдром се свързва с лечението с антипсихотични лекарства, включително кветиапин (виж точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променен психичен статус, мускулна ригидност, вегетативна нестабилност и повишени нива на креатинфосфокиназата. В такъв случай БРЕВЕНОКС трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

##### Тежка неутропения:

По време на клинични проучвания с кветиапин нечесто се съобщава за тежка неутропения (брой неутрофили  $< 0,5 \times 10^9/L$ ). Повечето случаи на тежка неутропения са наблюдавани в рамките на няколко месеца след започване на терапията със БРЕВЕНОКС. Няма явна зависимост от дозата. Постмаркетинговият опит сочи, че след прекъсване на терапията с БРЕВЕНОКС левкопенията и/или неутропенията е отзвучавала.

Възможни рискови фактори за неутропенията включват предшестваш малък брой бели кръвни клетки и анамнеза за лекарствено индуцирана неутропения. Приемът на БРЕВЕНОКС 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, а броя на неутрофилите да се следи до нарастване над  $1,5 \times 10^9/L$ . (виж т. 5.1)

##### Взаимодействия





Виж също точка 4.5

Съпътстващото приложение на БРЕВЕНОКС с мощни индуктори на чернодробните ензими като карбамазепин или фенитоин значително намалява системната плазмена концентрация на кветиапин, което може да повлияе ефикасността на терапията с БРЕВЕНОКС. При пациенти, получаващи индуктор на чернодробните ензими, започването на лечение с БРЕВЕНОКС трябва да стане само ако лекуващият лекар прецени, че ползата от БРЕВЕНОКС превишава риска от отстраняване на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора да бъде постепенна и ако е необходимо да се замени с не-индуктор (например натриев валпроат).

#### Хипергликемия

Хипергликемия или изостряне на съществуващ диабет са докладвани при лечение с кветиапин. Подходящо клинично мониториране е желателно при диабетици и пациенти с рискови фактори за развитие на диабет (виж точка 4.8).

#### Липиди

По време на клинични изпитвания с кветиапин се наблюдава увеличение на триглицеридите и холестерола (виж точка 4.8). Повишените липидни нива се овладяват, както е клинично обосновано.

#### Удължаване на QT интервала:

По време на клинични изпитвания и при приложение съобразно кратката характеристика на продукта, приложението на кветиапин не е свързано с персистиращо удължаване на абсолютния QT интервал. Въпреки това при предозиране (виж точка 4.9) е наблюдавано удължаване на QT интервала. Както при другите антипсихотици, кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание, когато е предписан при пациенти със сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължаване на QT интервала БРЕВЕНОКС трябва се прилага с повишено внимание и когато е предписан заедно с лекарства, които увеличават QTc интервала и съпътстващи невролептици, особено при пациенти в старческа възраст или такива със синдром на вродено удължаване на QT интервала, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия (виж точка 4.5).

#### Реакции на отнемане

Остри симптоми на отнемане като безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяност и раздразнителност са описани след внезапно спиране на антипсихотици, включително и БРЕВЕНОКС.

Може да настъпи рецидив на психотични симптоми и също така е докладвана внезапна поява на нарушение в неволевите движения (например като акатизия, дистония и дискинезия). Препоръчва се постепенно спиране на терапията за период от една до две седмици (виж точка 4.8).

#### Пациенти в старческа възраст с психоза

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

Приблизително 3-кратно увеличен риск от мозъчно-съдови нежелани събития е установен при рандомизирани, плацебо контролирани проучвания с някои атипични антипсихотици при популация от болни с деменция. Механизмът на този увеличен риск е неизвестен. Увеличеният риск не може да бъде изключен и за други антипсихотици или други популации пациенти. БРЕВЕНОКС трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с рискови фактори за мозъчен инсулт.

При мета-анализ на атипични антипсихотични средства, е съобщено, че пациентите в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, са с повишен риск от смърт 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), рискът от смъртност при лекуваните с кветиапин пациенти е 5,5 % срещу 3,2 % при плацебо групата. Пациентите в тези проучвания са починали от различни причини, съответстващи на очакванията за тази



популация. Тези данни не установяват причинно-следствената връзка между лечението с кветиапин и смъртта при пациенти с деменция в старческа възраст.

#### Лактозна непоносимост

БРЕВЕНОКС съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp – лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### Допълнителна информация

Данните за БРЕВЕНОКС в комбинация с дивалпроекс или литий при средно тежки до тежки манийни епизоди са ограничени, въпреки че комбинираната терапия е добре толерирана (виж точка 4.8 и точка 5.1). Данните показват адитивен ефект през 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, БРЕВЕНОКС трябва да се прилага с внимание в комбинация с други лекарства с централно действие и с алкохол.

Цитохром Р 450 (СУР) 3А4 е ензим, който е отговорен за цитохром Р450 медираният метаболизъм на кветиапин. В едно проучване за лекарствени взаимодействия на кветиапин при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (доза от 25 mg) с кетоназол, СУР3А4 инхибитор, е довело до 5-8кратно повишение на площта под кривата (AUC) на кветиапин. Въз основа на това едновременната употреба на кветиапин с СУР3А4 инхибитори е противопоказана. Също така не се препоръчва приема на кветиапин със сок от грейпфрут. При проучване с многократно дозиране при пациенти за оценка на фармакокинетиката на кветиапин, прилаган преди и по време на лечение с карбамазепин (известен индуктор на чернодробни ензими), едновременното приложение на карбамазепин значително е увеличило клирънса на кветиапин. Това увеличение на клирънса е намалило системната експозиция на кветиапин (измерена чрез AUC) до средно 13 % от експозицията при самостоятелно прилагане на кветиапин, въпреки че при някои пациенти е наблюдаван по-голям ефект. В резултат на това взаимодействие, може да се стигне до по-ниски плазмени концентрации, което може да засегне ефикасността на терапията с БРЕВЕНОКС.

Едновременното приложение на БРЕВЕНОКС с фенитоин (друг индуктор на микрозомалните ензими) предизвиква значително повишение на клирънса на кветиапин с приблизително 450 %. Пациенти, които са лекувани с индуктори на чернодробните ензими, трябва да преминават към самостоятелно лечение с БРЕВЕНОКС, само ако лекуващият лекар прецени, че ползата от БРЕВЕНОКС надвишава риска от отстраняване на ензимния индуктор. Важно е всяка промяна на индуктора да е постепенна и ако е необходимо да се замести с не-индуктор (например натриев валпроат) (виж точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо от едновременното приложение на антидепресанта имипрамин (известен СУР 2D6 инхибитор) или флуоксетин (известен СУР 3А4 и СУР 2D6 инхибитор).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо при едновременното приемане с антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Едновременният прием на кветиапин и тиоризадин, обаче, предизвиква увеличение на клирънса на кветиапин с приблизително 70 %. Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значимо след едновременно приложение с циметидин.

Фармакокинетиката на лития не се променя при едновременното прилагане с кветиапин.

Фармакокинетиката на натриев валпроат и кветиапин не се променя в клинично значима степен, когато са прилагани едновременно.

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

Трябва да се внимава, когато кветиапин се употребява едновременно с лекарства, които предизвикват електролитен дисбаланс или увеличават QTc-интервала.

#### **4.6 Бременност и кърмене**



Безопасността и ефективността на кветиапин по време на бременността при хора не са установени. Досега няма данни за увреждания от тестове при животни, въпреки че не са изследвани възможните ефекти върху очите на фетуса. Поради това по време на бременност БРЕВЕНОКС трябва да се употребява само ако ползата оправдава потенциалния риск. При проследяване на бременности, при които е приет БРЕВЕНОКС, са наблюдавани неонатални симптоми на отнемане.

Степента на екскреция на кветиапин в кърмата при хора е неизвестна. Поради това жени, които кърмят, трябва да се съветват да избягват кърменето по време на приема на БРЕВЕНОКС.

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

БРЕВЕНОКС повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Като се имат в предвид първичните ефекти върху централната нервна система, кветиапин може да повлияе дейността, изискваща психична концентрация. Поради това пациентите трябва да се съветват да не шофират и да не работят с машини до изясняване на индивидуалната им чувствителност.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при кветиапин са сомнолентност, замаяност, сухота в устата, лека астения, констипация, тахикардия, ортостатична хипотония и диспепсия. Както и при другите антипсихотични средства, увеличаване на телото, синкоп, невролептичен малигнен синдром, левкопения, неутропения и периферен оток са свързани с приема на кветиапин.

Следните честоти се използват за оценка на нежеланите реакции:

Много чести: ( $\geq 1/10$ )	
Чести: ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	
Нечести: ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ )	
Редки: ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ )	
Много редки: ( $< 1/10,000$ )	
С неизвестна честота	(от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: Левкопения<sup>1</sup>

Нечести: Еозинофилия

С неизвестна честота: 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

Случаи на суицидна идеация и суицидно поведение са докладвани по време на лечение с кветиапин или скоро след прекратяването му.

##### Нарушения на нервната система

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





*Чести:* Синкоп<sup>4</sup>, Екстрапирамидални симптоми<sup>1, 13</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>

Хепатобилиарни 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 Стивънс-Джонсън<sup>6</sup>

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

*Редки:* Приапизъм

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

*Много чести:* Симптоми на отнемане<sup>1, 10</sup>

*Чести:* Лека астения, периферен оток

*Редки:* Злокачествен невролептичен синдром

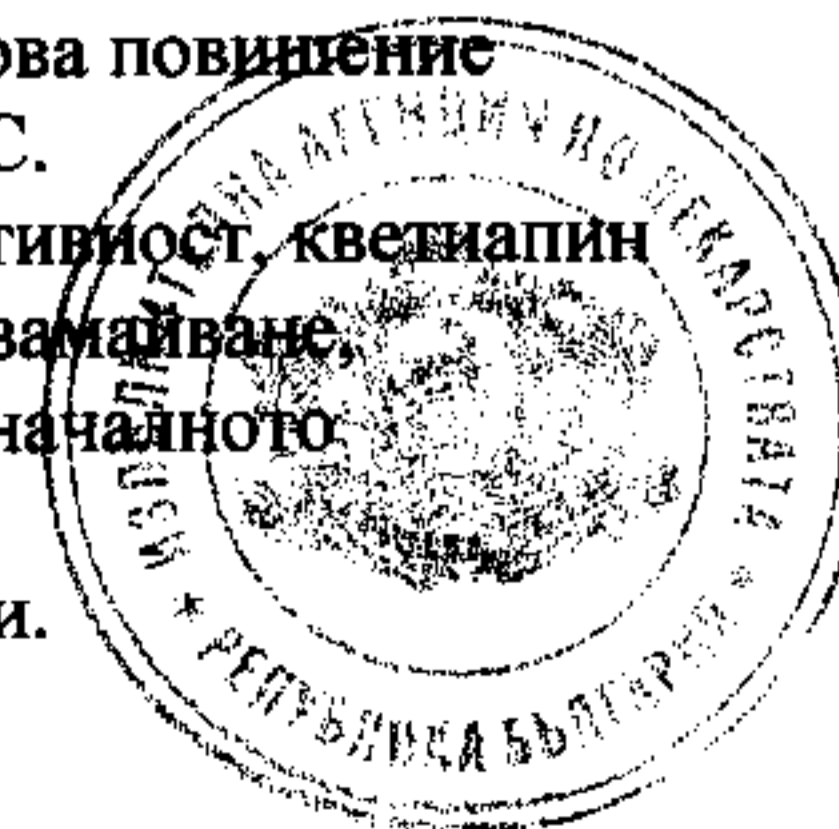
Изследвания

*Много чести:* Увеличение в нивата на серумните триглицериди<sup>11</sup>, увеличение на общия холестерол (предимно LDL холестерол)<sup>12</sup>

*Чести:* Покачване на теглото<sup>9</sup>, увеличение на серумните трансаминази (ALAT, ASAT)<sup>3</sup>, понижен брой на неутрофилите, увеличение на кръвната захар до хипергликемични нива

*Нечести:* Увеличения на гама-GT нивата<sup>3</sup>.

- (1) Виж точка 4.4.
- (2) Сомнолентност може да се появи по време на първите две седмици на лечение и обикновено изчезва с продължаване на лечението с БРЕВЕНОКС.
- (3) Асимптоматично повишаване на нивото на серумните трансаминази (ALAT, ASAT) или гама-GT нива е наблюдавано при някои пациенти на БРЕВЕНОКС. Това повишение обикновено е обратимо при продължение на лечението с БРЕВЕНОКС.
- (4) Както при други антипсихотици с алфа – 1 адренергична блокадна активност, кветиапин може обикновено да предизвика ортостатична хипотония, свързана със замаяване, тахикардия и при някои пациенти синкоп, особено по време на първоначалното титриране на дозата (виж точка 4.4).
- (5) Изостряне на предшестваш диабет е съобщавано в много редки случаи.





- (6) Изчисляването на честотата за тези нежелани реакции е въз основа само на постмаркетингови данни.
- (7) Кръвна глюкоза на гладно  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L) или след хранене кръвна глюкоза  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) отчетени поне веднъж.
- (8) Увеличение на нивата на дисфагия с БРЕВЕНОКС спрямо плацебо.
- (9) Възниква предимно през първите седмици от лечението.
- (10) Следните симптоми на отнемане се наблюдават при клинични изпитвания с плацебо-контролирана монотерапия в острата фаза след внезапно прекъсване на лечението: инсомния, замаяност, главоболие, диария, повръщане, световъртеж и раздразнителност. Обикновено тези симптоми изчезват след първата седмица от прекъсване на терапията.
- (11) Триглицериди  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2,258$  mmol/L) отчетени поне веднъж
- (12) Холестерол  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6,2064$  mmol/L) отчетени поне веднъж
- (13) Виж раздела по-долу

Случаи на увеличение на QT-интервала, камерна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и torsades de pointes са докладвани много рядко при употребата на невролептици и се счита, че са ефекти присъщи за този клас.

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

Лечението с кветиапин е свързано със слабо дозо-зависимо намаление на нивата на тироидните хормони, особено на общия  $T_4$  и свободния  $T_4$ . Понижението на общия и свободния  $T_4$  е максимално в първите 2 до 4 седмици от лечението с кветиапин без по-нататъшно понижаване в периода на дългосрочно лечение. В почти всички случаи спирането на лечението с кветиапин е свързано с обратно развитие на ефектите върху общия и свободен  $T_4$ , независимо от продължителността на лечението. По-малки понижения на общия  $T_3$  и обратим  $T_3$  са установявани само при по-високи дози. Нивата на тироид-свързващия-глобулин (TBG) не са се променяли и като цяло не са наблюдавани реципрочни повишения в тироид-стимулиращия хормон (TSH) без данни кветиапин да предизвиква хипотиреоидизъм.

#### 4.9 Предозиране

При едно клинично проучване се съобщава за фатален изход след свръхдоза от 13,6 g и при пост-маркетингов опит при дози от 6g самостоятелно приложен кветиапин. Все пак, се докладва преживяемост и при остри свръхдоза в границите на до 30 g. От постмаркетинговия опит има много редки съобщения за самостоятелно предозиране на кветиапин, които са довели до смърт или кома или удължаване на QT-интервала.

Пациенти с предшестващо тежко сърдечно-съдово заболяване са вероятно с повишен риск от ефектите на предозиране (виж точка 4.4).

Като цяло, съобщаваните признаци и симптоми са тези, в резултат на засилване на познатите фармакологични ефекти на лекарството, т.е. сънливост и седация, тахикардия и хипотензия. Няма специфичен антидот на кветиапин. В случай на такива признаци трябва да се има предвид възможността за участие на множество лекарства, като се препоръчват интензивни грижи, включващи установяване и поддържане на свободни дихателни пътища на пациента, осигуряване на адекватно кислородно подаване и вентилация и мониториране и поддържане на сърдечно-съдовата система. Тъй като превенцията на абсорбцията при свръхдоза не е проучена, трябва да се има предвид прилагането на стомашна промивка (ако пациентът е в безсъзнание след интубация) и на активен въглен заедно с лаксатив.



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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици, diazepini, oksazepini и thiazepini  
АТС код: N05A H04

#### *Механизъм на действие*

Кветиапин е атипично антипсихотично средство.

Кветиапин и активният човешки плазмен метаболит, N-дезалкил кветиапин взаимодействат с широк спектър невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и N-дезалкил кветиапин показват висок афинитет към мозъчните серотонинови рецептори (5HT<sub>2</sub>) и допаминовите D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> рецептори. Тази комбинация на рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 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.

В допълнение, N-дезалкил кветиапин има 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 5-HT<sub>1A</sub> рецептори. Кветиапин няма забележим афинитет към холинергичните, мускариновите или бензодиазепинови рецептори.

#### *Фармакодинамични ефекти*

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност като условно рефлукторно избягване. Той също така блокира действието на агонисти на допамина, което има поведенчески или електрофизиологичен израз и повишава концентрациите на метаболитите на допамина, неврохимичен индекс на блокадата на D<sub>2</sub>-допаминовия рецептор.

При преклинични тестове, предвиждащи ЕПС, кветиапин се различава от стандартните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не продуцира свръхчувствителност на D<sub>2</sub>-допаминовия рецептор след хронично приложение. Той предизвиква само слаба каталепсия в дози, ефективно блокиращи допаминовите D<sub>2</sub>-рецептори. Кветиапин демонстрира селективност към лимбичната система като блокира деполяризацията на мезолимбичните, но не и на нигростриатусни допамин-съдържащи неврони след хронично приложение.

Кветиапин показва минимална способност за предизвикване на дистония в сенсibiliзирани с халоперидол или при нетретирани с лекарства маймуни род Цебус след остро хронично приложение. Резултатите от тези тестове предполагат, че кветиапин трябва да има минимална ЕПС склонност и хипотетично по-ниска способност за продуциране на тардивна дискинезия (виж точка 4.8).

Степента, до която N- дезалкилил метаболитът допринася за фармакологичната активност на кветиапин при хора не е известен.

#### *Клинична ефективност*

В три плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с шизофрения, при които се използват различни дози кветиапин, не е имало различия между кветиапин и плацебо групите по отношение на честотата на ЕПС или съпътстваща употреба на антихолинергици. Плацебо-контролирано проучване, оценяващо фиксирани дози кветиапин в целия диапазон от 75 до 750 mg /ден не дава доказателства за увеличение на ЕПС или използването на съпътстващи антихолинергици.

В четири плацебо-контролирани клинични проучвания, където се изпитва дозировка на кветиапин до 800 mg / дневно за лечение на умерени до тежки манийни епизоди, две от които като монотерапия и две като допълнителна терапия към литий или дивалпроекс, не е имало



различия между кветиапин и плацебо терапевтични групи по отношение честотата на ЕПС или едновременна употреба на антихолинергици.

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти в старческа възраст със свързана с деменцията психоза, честотата на мозъчно-съдови нежелани реакции на 100 пациенти годишно е не по-висок, отколкото при лекуваните с кветиапин пациенти в сравнение с плацебо.

За разлика от много други антипсихотици, кветиапин не предизвиква устойчиви повишени нива на пролактин, което е характерно за атипичните антипсихотици. При клинични изпитвания с многократно фиксирана доза при пациенти с шизофрения, не са доказани разлики в нивата на пролактин при проучване препоръчителна доза кветиапин и при плацебо.

При лечение на умерени до тежки манийни епизоди, кветиапин демонстрира много по-висока ефективност от плацебо при намаляване на манийните симптоми в 3-та и 12-та седмица, при две проучвания. Няма данни от дългосрочни проучвания, които да демонстрират ефективността на кветиапин при предотвратяването на последващи манийни или депресивни епизоди.

Данните за кветиапин в комбинация с дивалпроекс или литий при средно тежки до тежки манийни епизоди в 3-та и 6-та седмица са ограничени, но въпреки това, комбинираната терапия е с добра поносимост. Данните показват адитивен ефект на 3-та седмица. Второ проучване не демонстрира адитивен ефект на седмица 6.

Средната доза кветиапин в последната седмица при отговорилите на лечението е приблизително 600 mg, и приблизително 85 % от отговорилите са в дозовата граница между 400 и 800 mg на ден.

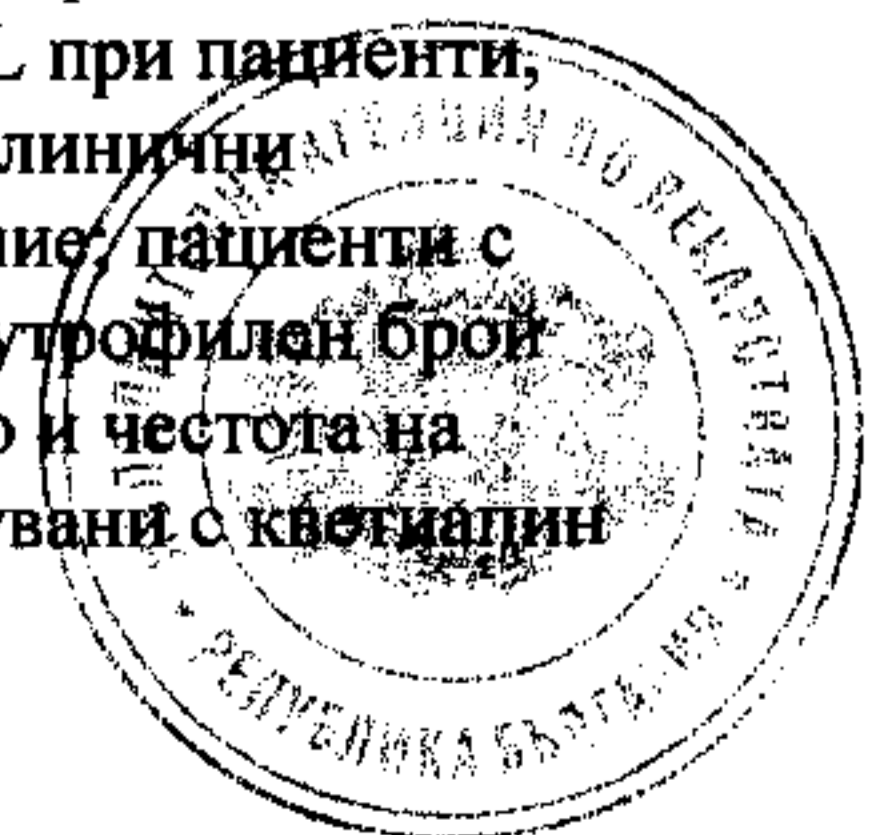
В 4 клинични проучвания с продължителност 8 седмици при пациенти с умерени до тежки депресивни епизоди при биполярни I или II биполярни нарушения, БРЕВЕНОКС 300 mg и 600 mg значително превъзхождат плацебо лекувани пациенти в съответните измерени резултати: средно подобряване по скалата на MADRS и като отговор поне 50% подобрене в общата оценка по скалата MADRS от изходното ниво. Не е имало разлика в степента на въздействие между пациенти, които са получавали 300 mg БРЕВЕНОКС и тези, които са получавали доза 600 mg.

В продължителната фаза в две от тези проучвания, е показано, че дългосрочното лечение на пациентите с БРЕВЕНОКС 300 или 600 mg е по-ефикасно в сравнение с плацебо по отношение на депресивните симптоми, но не и по отношение на манийните симптоми. В две от проучванията за превенция на рецидивите, оценяващи БРЕВЕНОКС в комбинация с тимостабилизатори, при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди, комбинацията с БРЕВЕНОКС превъзхожда монотерапията с тимостабилизаторите по отношение на удължаване на времето до поява на рецидив на което и да е разстройство на настроението (манийно, смесено или депресивно). БРЕВЕНОКС е прилаган два пъти дневно в доза от 400 mg до 800 mg на ден като комбинирана терапия с литий или валпроат.

Клиничните проучвания демонстрират, че кветиапин е ефективен при шизофрения и мания, когато се дава два пъти дневно, въпреки че кветиапин има фармакокинетичен полуживот от приблизително 7 часа. Това се потвърждава и от данните от позитивно – емисионната томография (ПЕТ), която идентифицира, че за кветиапин има окупиране на 5HT<sub>2</sub> и D<sub>2</sub> рецепторите до 12 часа. Безопасността и ефикасността на дози над 800 mg / на ден не е оценявана.

Дългосрочната ефикасност на кветиапин за превенция на рецидивите не е потвърдена при слепи клинични проучвания. В открити проучвания при пациенти с шизофрения кветиапин е ефективен за поддържането на клиничното подобрене при продължаване на терапията при пациенти, показали първоначален терапевтичен отговор, което предполага дългосрочна ефективност.

В плацебо-контролирани проучвания за монотерапия при пациенти с изходен брой на неутрофилите  $\geq 1,5 \times 10^9 / L$ , появата на общ брой неутрофили  $< 1,5 \times 10^9 / L$  при пациенти, лекувани с кветиапин е 1,72 % в сравнение в плацебо - 0,73% . При всички клинични изпитвания (плацебо-контролирано, отворено, активно контролирано сравнение, пациенти с изходен брой неутрофили  $\geq 1,5 \times 10^9 / L$ ), появата на поне един случай на неутрофилен брой  $< 0,5 \times 10^9 / L$  е 0,21% при пациенти, лекувани с кветиапин и 0% при плацебо и честота на поява на неутрофилен брой  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9 / L$  е 0,75% при пациенти, лекувани с кветиапин и 0,11% при плацебо.





## 5.2 Фармакокинетични свойства

Кветиапин се абсорбира добре и се метаболизира в голяма степен след перорално приложение. Бионаличността на кветиапин не се повлиява в значителна степен от приема на храна.

Кветиапин се свързва с плазмените протеини приблизително 83%. Равновесните моларни пикови концентрации на активния метаболит N-дезалкил кветиапин са 35% от тези при кветиапин. Елиминационният полуживот на кветиапин и N-дезалкил кветиапин са приблизително 7 и 12 часа, респективно.

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

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

Средният плазмен клирънс на кветиапин се намалява приблизително с около 25 % при лица с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), но индивидуалните стойности на клирънса са в граници при нормални индивиди.

Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активния човешки плазмен метаболит N-дезалкил кветиапин е < 5%, екскретирани в урината.

Кветиапин се подлага на значителен метаболизъм в черния дроб, като на изходното съединение се падат под 5% от непроменения лекарствен материал в урината или фецеса, след въвеждане на белязан кветиапин. Приблизително 73 % от радиоактивността се екскретира в урината и 21 % във фецеса. Средният плазмен клирънс на кветиапин намалява с приблизително 25 % при лица с установено чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин се метаболизира екстензивно в черния дроб, се очакват увеличени плазмени нива при популация с увреден черен дроб. При тези пациенти може да се наложи коригиране на дозата (виж точка 4.2).

Проучвания *in vitro* са установили, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин. N-дезалкил кветиапин е първично формиран и елиминиран през CYP3A4.

Доказано е, че кветиапин и неговите метаболити (включително N-дезалкил кветиапин) са слаби инхибитори на активността на човешките цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 *in vitro*. *In vitro* инхибиране на CYP се наблюдава само при концентрации около 5 до 50 пъти по-високи от тези, наблюдавани при дози от 300 до 800 mg/дневно при човек. Въз основа на тези резултати *in vitro*, малко е вероятно едновременното приложение на кветиапин с други лекарства да доведе до клинично значимо лекарствено инхибиране на цитохром P450 – медирания метаболизъм на друго вещество. От проучвания при 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 увеличена активност на цитохром P450 след прием на кветиапин.

Равновесните пикови моларни концентрации на активния метаболит N-дезалкил кветиапин са 35% от наблюдаваните за кветиапин. Елиминационният полуживот на кветиапин и N-дезалкил кветиапин са около 7 и 12 часа, респективно.

При проучване с многократно повторени дози при здрави доброволци, за да се оцени фармакокинетиката на кветиапин, даван преди и по време на лечение с кетоназол, едновременното приложение с кетоназол води до увеличение на  $C_{\text{max}}$  и AUC на кветиапин от 235 % до 522 %, съответно с намаление в средния клирънс от 84% при перорално приложение. Средният полуживот на кветиапин нараства от 2,6 до 6,8 часа, но средната стойност на  $t_{\text{max}}$  остава непроменена.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност



Няма данни за генотоксичност в серии от *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност. При лабораторни животни, изложени на клинично значими нива на експозиция, са наблюдавани следните отклонения, които все още не са потвърдени в дългосрочно клинично проучване: При плъхове е наблюдавана депозиция на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни от вид *supotolgus* – хипертрофия на фоликуларните клетки, понижаване на плазмените Т3 нива, понижаване на концентрацията на хемоглобина и броя на червени и бели кръвни клетки; при кучета – помътняване на лещата и катаракта. Въз основа на тези находки ползата от лечението с кветиапин трябва да бъде оценена спрямо рисковете за безопасността на пациента.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### БРЕВЕНОКС 25 mg филмирани таблетки

##### Ядро на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат, безводен  
Лактоза монохидрат  
Целулоза, микрокристална  
Натриев нишестен гликолат (Тип А)  
Повидон К 27 - 32  
Магнезиев стеарат

##### Обвивка на таблетката:

Хипромелоза  
Титанов диоксид(Е 171)  
Магрогол 400  
Железен оксид жълт (Е-172)  
Железен оксид червен (Е-172)

#### БРЕВЕНОКС 100 mg филмирани таблетки

##### Ядро на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат, безводен  
Лактоза монохидрат  
Целулоза, микрокристална  
Натриев нишестен гликолат (Тип А)  
Повидон К 27 - 32  
Магнезиев стеарат

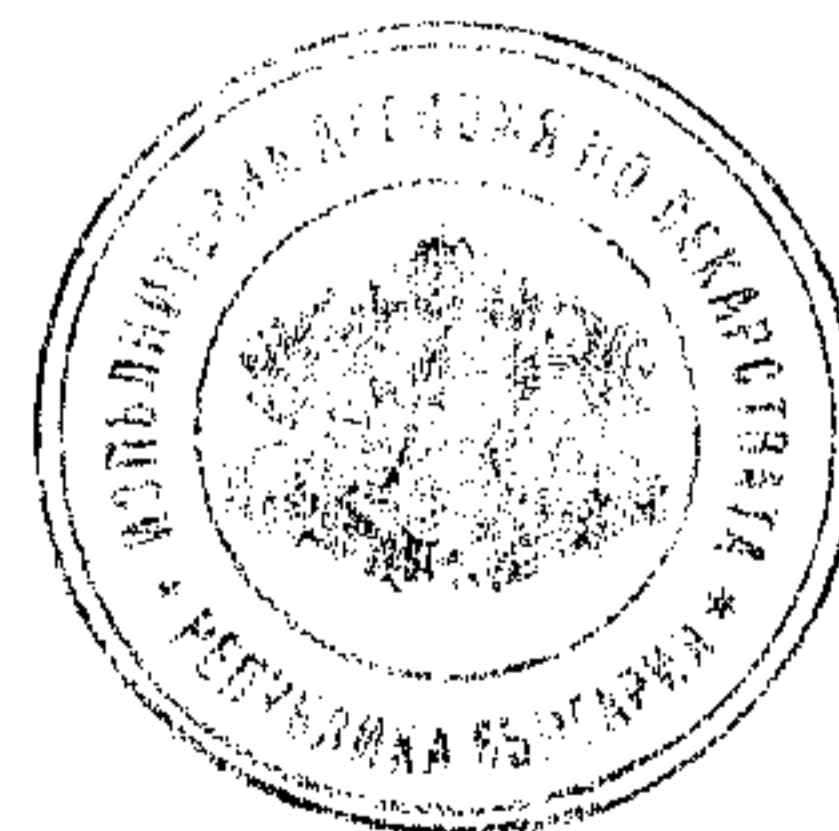
##### Обвивка на таблетката:

Хипромелоза  
Титанов диоксид(Е 171)  
Магрогол 400  
Железен оксид жълт (Е-172)

#### БРЕВЕНОКС 150 mg филмирани таблетки

##### Ядро на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат, безводен  
Лактоза монохидрат  
Целулоза, микрокристална  
Натриев нишестен гликолат (Тип А)  
Повидон К 27 - 32



Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза

Титанов диоксид(Е 171)

Магрогол 400

Железен оксид жълт (Е-172)

**БРЕВЕНОКС 200 mg филмирани таблетки**

Ядро на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат, безводен

Лактоза монохидрат

Целулоза, микрокристална

Натриев нишестен гликолат (Тип А)

Повидон К 27 - 32

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза

Титанов диоксид(Е 171)

Магрогол 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 за съхранение.

**6.5 Данни за опаковката**

**БРЕВЕНОКС 25 mg филмирани таблетки**

PVC/PE/PVdC/Алуминиеви блистери:

Блистерни опаковки :6, 10, 20, 30, 50, 60 и 100 филмирани таблетки

Болнична опаковка: 50 филмирани таблетки

**БРЕВЕНОКС 100 mg филмирани таблетки**

PVC/PE/PVdC/Алуминиеви блистери

Блистерни опаковки: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 и 180 филмирани таблетки

Болнична опаковка: 50 филмирани таблетки

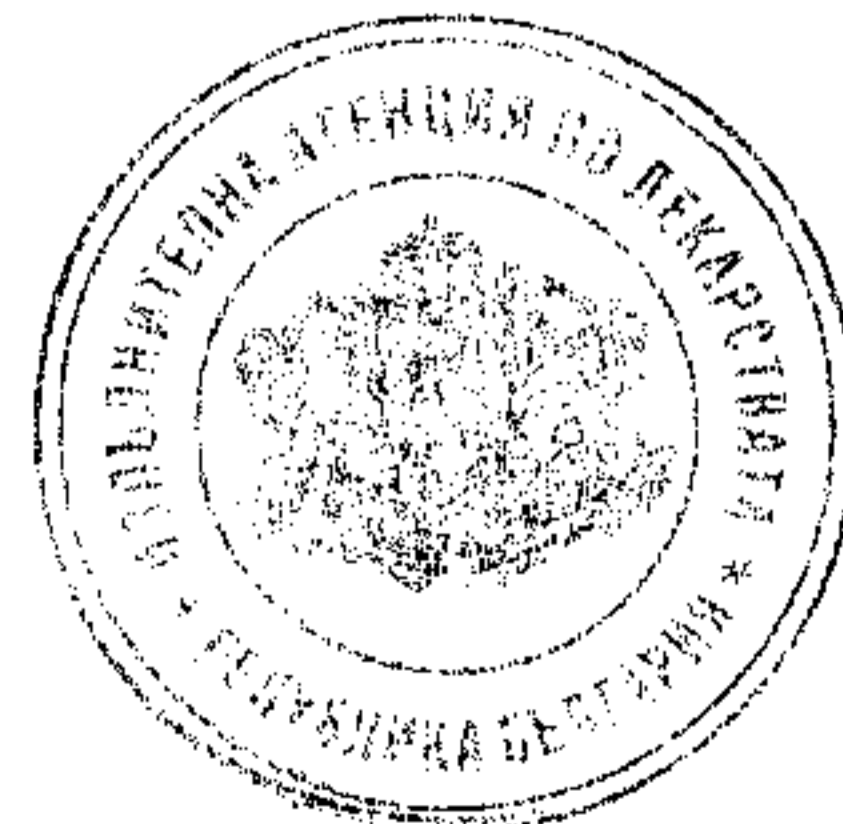
**БРЕВЕНОКС 150 mg филмирани таблетки**

PVC/PE/PVdC/ Алуминиеви блистери:

Блистерни опаковки: 10, 20, 50, 60 и 100 филмирани таблетки

**БРЕВЕНОКС 200 mg филмирани таблетки**

PVC/PE/PVdC/ Алуминиеви блистери:





Блистерни опаковки: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 и  
180 филмирани таблетки  
Болнична опаковка: 50 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

STADA ARZNEIMITTEL AG,  
Stadastrasse 2-18 D- 61118 Bad Vilbel,  
Германия  
Tel: 0049-6101-6030  
Fax: 0049 6101 603259

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

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

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

**Юни 2009**

