

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

ЗН

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Kventiax – Квентиакс 25 mg филм-обложени таблети
Kventiax – Квентиакс 100 mg филм-обложени таблети
Kventiax – Квентиакс 150 mg филм-обложени таблети
Kventiax – Квентиакс 200 mg филм-обложени таблети
Kventiax – Квентиакс 300 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg или 300 mg кветиапин во форма на кветиапин хемифумарат во следните еквивалентни количини: 28,78 mg, 115,13 mg, 172,69 mg, 230,26 mg или 345,39 mg кветиапин хемифумарат.

Експципиенс:

	таблети од 25 mg	таблети од 100 mg	таблети од 150 mg	таблети од 200 mg	таблети од 300 mg
лактоза	4,28 mg	17,10 mg	25,65 mg	34,20 mg	51,30 mg

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Филм-обложените таблети од 25 mg се тркалезни таблети со бледо црвена боја и закосени рабови.

Филм-обложените таблети од 100 mg се тркалезни таблети со жолто-кафена боја.

Филм-обложените таблети од 150 mg се тркалезни таблети со бела боја и закосени рабови.

Филм-обложените таблети од 200 mg се тркалезни таблети со бела боја.

Филм-обложените таблети од 300 mg се овални таблети со бела боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Квентиакс е индициран за:

- терапија на шизофренија.
- терапија на биполарно растројство:
 - За терапија на умерени до тешки манични епизоди при биполарно растројство,
 - За терапија на мајорни депресивни епизоди при биполарно растројство,
 - За спречување на повторна појава на манични или депресивни епизоди кај пациенти со биполарно растројство кои претходно реагирале на терапијата со кветиапин.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање



Handwritten signature in blue ink.

Постојат различни режими на дозирање за секоја индикација. Поради тоа, мора да се обезбедат услови пациентите да добијат јасни информации за соодветната доза за нивната состојба.

Возрасни:

За лекување на шизофренија

За лекување на шизофренија, лекот Квентиакс треба да се администрира два пати на ден. Вкупната дневна доза за првите четири дена од терапијата изнесува 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4). Од 4-тиот ден па натаму, дозата треба да се титрира до вообичаената ефективна доза од 300 до 450 mg/ден. Во зависност од клиничкиот одговор и подносливоста на пациентот, дозата може да се прилагоди во рамките на опсегот од 150 до 750 mg/ден.

За лекување на умерени до тешки манични епизоди при биполарно растројство

За третман на манични епизоди поврзани со биполарно растројство, лекот Квентиакс треба да се администрира два пати на ден. Вкупната дневна доза за првите четири дена од терапијата изнесува 100 mg (Ден 1), 200 mg (Ден 2), 300 mg (Ден 3) и 400 mg (Ден 4). Понатамошно прилагодување на дозата до 800 mg/ден до 6-тиот ден треба да се изврши во интервали созголемувања не поголеми од 200 mg/ден.

Дозата може да се прилагоди во зависност од клиничкиот одговор и подносливоста на пациентот, во опсег од 200 до 800 mg/ден. Вообичаената ефикасна доза е во опсег од 400 до 800 mg/ден.

За лекување на мајорни депресивни епизоди при биполарно растројство

Лекот Квентиакс треба да се дава еднаш дневно, пред спиење. Вкупната дневна доза за првите четири дена од терапијата изнесува 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4). Препорачаната дневна доза е 300 mg. Во клиничките испитувања, не била забележана дополнителна корист кај групата третирана со 600 mg, во споредба со групата третирана со 300 mg (погледнете во точка 5.1). Одредени пациенти може да имаат корист од дозата од 600 mg. Дозите повисоки од 300 mg треба да се иницираат од страна на лекарите кои имаат искуство во лекувањето на биполарното растројство. Кај одделни пациенти, во случај на проблематична толеранција, клинички испитувања покажале дека може да се смета на намалување на дозата до најмалку 200 mg.

За спречување на повторна појава на биполарно растројство

За спречување на повторување на манични, мешани или депресивни епизоди при биполарно растројство, пациентите кои реагирале на кветиапин за акутна терапија на биполарно растројство, треба да ја продолжат терапијата со истата доза. Дозата може да се прилагоди во зависност од клиничкиот одговор и подносливоста на пациентот, во опсег од 300 до 800 mg/ден, администрирана два пати на ден. Важно е најмалата ефективна доза да се користи како терапија на одржување.

Постари лица

Како и со другите антипсихотици, лекот Квентиакс треба да се користи со претпазливост кај постарите лица, особено за време на почетниот период на дозирање. Може да биде потребна побавна титрација на дозата и пониска дневна терапевтска доза од онаа што се користи кај помладите пациенти, во зависност од клиничкиот одговор и подносливоста на пациентот. Просечниот плазматски клиренс на кветиапин кај постарите лица е намален за 30-50%, во споредба со помладите пациенти.

Ефикасноста и безбедноста не е испитана кај пациенти постари од 65 години со депресивни епизоди во рамки на биполарното растројство.

Педијатриска популација

Лекот Квентиакс не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти под 18 години, што се должи на недостатокот на податоци што ќе ја подржат употребата кај оваа возрасна група. Достапните докази од плацебо-контролираните клинички студии се дадени во точките 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со ренално нарушување.

Хепатално нарушување

Кветиапин се метаболизира во црниот дроб. Затоа, лекот Кветиакс треба да се користи со претпазливост кај пациенти со постоечко хепатално нарушување, особено за време на почетниот период на дозирање. Терапијата на пациентите со хепатално нарушување треба да се започне со 25 mg/ден. Дозата треба да се зголемува секојдневно во интервали од 25-50 mg/ден до ефективната доза, во зависност од клиничкиот одговор и подносливоста на пациентот.

Начин на употреба

Лекот Кветиакс може да се администрира со или без храна.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.

Истовремена употреба на инхибитори на цитохром P450 3A4, како што се ХИВ-протеаза инхибитори, азолни-антифунгални лекови, еритромицин, кларитромицин и нефазодон е контраиндицирана (погледнете во точка 4.5).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Поради тоа што лекот има неколку индикации, безбедносниот профил треба да се разгледа во однос на дијагнозата на пациентот и дозата која се администрира.

Педијатриска популација

Кветиапин не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти на возраст под 18 години, што се должи на недостатокот на податоци што ќе ја подржат употребата кај оваа возрастна група. Клиничките испитувања со кветиапин покажаа дека покрај познатиот безбедносен профил идентификуван кај возрасните (погледнете во точка 4.8), одредени несакани дејства се појавуваат почесто кај децата и адолесцентите во споредба со возрасните (зголемен апетит, покачени нивоа на серумски пролактин, повраќање, ринитис и синкопа) или може да имаат различни импликации за децата и адолесцентите (екстрапирамидни симптоми и раздрозливост), и било идентификувано едно несакано дејство кое претходно не било забележано во студиите кај возрасни (покачување на крвниот притисок). Кај децата и адолесцентите исто така се забележани и промени во резултатите од тестовите за функцијата на тироидната жлезда.

Исто така, долгорочните импликации на безбедноста од терапијата со кветиапин врз растот и созревањето не се испитани на период од 26 недели. Не се познати долгорочните импликации врз когнитивниот и бихевиоралниот развој.

Во плацебо-контролираните клинички студии со деца и адолесценти, кветиапин бил поврзан со зголемена инциденца на екстрапирамидни симптоми (ЕПС), во споредба со плацебо, кај пациенти кои се лекуваат од шизофренија, биполарно манија и биполарна депресија (погледнете во точка 4.8).

Самоубиство/самоубиствени мисли или клиничко влошување:

Депресијата при биполарното растројство е поврзана со зголемен ризик од појава на самоубиствени мисли, мисли за самоповредување и самоубиство (настани поврзани со самоубиство).

Овој ризик постои се додека не дојде до значително подобрување. Имајќи во предвид дека може да не дојде до подобрување во текот на првите неколку или повеќе недели од третманот, пациентите треба внимателно да се следат додека не дојде до посакуваното подобрување. Општа клиничка пракса е дека ризикот од самоубиство може да се зголеми во раните фази на закрепнувањето.

Покрај тоа, лекарите треба да го разгледаат потенцијалниот ризик од појава на настани поврзани со самоубиство по наглото прекинување на терапијата со кветиапин, поради



познатите ризик фактори за болеста што се третира.

Други психијатриски состојби за кои што се препишува кветиапин исто така може да бидат поврзани со зголемен ризик од појава на настани поврзани со самоубиство. Покрај тоа, овие состојби може да бидат коморбидни со мајорни депресивни епизоди. Истите мерки за претпазливост при третман на пациенти со мајорни депресивни епизоди треба да се применуваат и при лекување на пациентите со други психијатриски нарушувања.

За пациентите со историја на настани поврзани со самоубиство или оние што покажуваат значителен степен на самоубиствени мисли пред почетокот на третманот, се знае дека се изложени на поголем ризик од самоубиствени мисли или самоубиствено однесување, и затоа треба внимателно да се следат во текот на лекувањето. Една мета анализа на плацебо-контролираните клинички испитувања на антидепресивните лекови кои се користат при психијатриски нарушувања, покажа зголемен ризик од суицидно однесување при терапијата со антидепресиви во споредба со терапијата со плацебо кај пациентите до 25 години.

Терапијата со овој лек треба да биде придружувана со строг надзор на пациентите, особено на оние со висок ризик, и особено на почетокот на терапијата и при промените на дозата. Пациентите (и лицата кои се грижат за пациентите) треба да бидат предупредени да ја следат состојбата во однос на појава на клиничко влошување, суицидно однесување или суицидни мисли и невообичаени промени во однесувањето и доколку се присутни овие симптоми, веднаш да побараат медицинска помош.

Во краткотрајните плацебо контролирани клинички студии кај пациенти со мајорни депресивни епизоди при биполарно растројство забележан е зголемен ризик од појава на настани поврзани со самоубиство кај помладите возрасни пациенти (помлади од 25 години) кои биле третирани со кветиапин во споредба со оние кои биле третирани плацебо (3,0% наспроти 0%, соодветно).

Метаболен ризик:

Со оглед на забележаниот ризик од влошување на метаболниот профил, вклучувајќи ги и промените во телесната тежина, во нивоата на глукоза во крвта (погледнете за хипергликемија) и во липидите, кои се забележани во клиничките студии, метаболните параметри на пациентот треба да се проценат на почеток на третманот, и промените на овие параметри треба редовно да се контролираат во текот на лекувањето. Влошувањето на овие параметри треба да се третира клинички соодветно (погледнете во точка 4.8).

Екстрапирамидни симптоми:

Во плацебо контролираните клинички испитувања кај возрасни пациенти, кветиапин бил поврзан со зголемена инциденца на екстрапирамидални симптоми (ЕПС), во споредба со плацебо кај пациентите третирани за мајорни депресивни епизоди при биполарно растројство (погледнете во точка 4.8 и 5.1).

Употребата на кветиапин е поврзана со развој на акатизија која се карактеризира со субјективна непријатна вознемиреност, немир и потреба за движење, често придружена со неспособност за седење или стојење. До ова најверојатно може дојде во текот на првите неколку недели од третманот. Кај пациентите кај кои ќе се развијат овие симптоми, зголемувањето на дозата може да биде штетно.

Тардивна дискинезија

Во случај на појава на знаци или симптоми на тардивна дискинезија, се препорачува намалување на дозата или прекин на терапијата со кветиапин. Симптомите на тардивна дискинезија може привремено да се влошат, па дури и да се појават по прекино на терапијата (погледнете во точка 4.8).

Поспаност и вртоглавица

Терапијата со кветиапин е поврзана со појава на поспаност и поврзани симптоми, како што е седацијата (погледнете во точка 4.8). Во клиничките испитувања при терапијата на пациенти со биполарна депресија, овие симптоми обично се појавуваат во тек на првите 3 дена од третманот и се претежно со благ до умерен интензитет. Кај пациентите кај кои ќе се појави сомноленција

со тежок интензитет, може да бидат потребни контакти во рок од најмалку 2 недели од појавата на поспаноста, или додека не се подобрат симптомите, и треба да се размисли за прекин на терапијата.

Ортостатска хипотензија

Терапијата со кветиапин е асоцирана со појава на ортостатска хипотензија и поврзана вртоглавица (погледнете во точка 4.8) која, како и поспаноста обично се појавува на почетокот на титрацијата на дозата. Тоа може да го зголеми ризикот од случајна повреда (пад), особено кај постарата популација. Поради тоа, пациентите треба да се советуваат да бидат претпазливи се додека не се запознаат со потенцијалните дејства на лекот.

Кветиапин треба претпазливо да се користи кај пациенти со кардиоваскуларни болести, цереброваскуларна болест или други услови кои предиспонираат хипотензија. Треба да се смета на намалување на дозата или попостепена титрација, доколку се појави ортостатска хипотензија, особено кај пациенти со постоечка кардиоваскуларна болест.

Синдром на ноќна апнеа

Синдромот на ноќна апнеа е забележан кај пациенти кои користеле кветиапин. Кај пациентите кои се на истовремена терапија со депресори на централниот нервен систем, а кои имаат историја или се изложени на ризик од појава на ноќна апнеа, како што се оние со прекумерна тежина/дебелина или лицата од машки пол, кветиапин треба да се користи со претпазливост.

Напади

Во контролираните клинички испитувања не постои разлика во инциденцата на појава на напади кај пациентите третирани со кветиапин или плацебо. Нема достапни податоци за појавата на напади кај пациенти со историја на напади. Како и со другите антипсихотици, се препорачува внимателност при лекување на пациенти со историја на напади (погледнете во точка 4.8).

Невролептичен малиген синдром

Појавата на невролептичен малиген синдром е поврзана со антипсихотичната терапија, вклучувајќи го и кветиапин (погледнете во точка 4.8). Клиничките манифестации вклучуваат хипертермија, променет ментален статус, мускулна ригидност, автономна нестабилност, како и покачени нивоа на креатин фосфокиназа. Во тој случај, терапијата со кветиапин треба да се прекине и треба да се даде соодветен медицински третман.

Тешка неутропенија и агранулоцитоза

Тешка неутропенија (број на неутрофили $<0,5 \times 10^9/L$) е забележана во клиничките испитувања со кветиапин. Повеќето случаи на тешка неутропенија се појавиле во рок од неколку месеци од почетокот на терапијата со кветиапин. Не е пронајдена очигледна поврзаност со дозата. Во пост-маркетиншкото искуство некои случаи биле фатални. Можни фактори на ризик од појава на неутропенија вклучуваат претходно постоечки низок број на бели крвни клетки (WBC) и историја на неутропенија предизвикана од лекови. Сепак, таа се има појавено и кај пациенти кои немале претходно постоечки ризик фактори. Терапијата со кветиапин треба да се прекине кај пациенти со број на неутрофили $<1,0 \times 10^9/L$. Пациентите треба да се следат за знаци и симптоми на инфекција и треба да се следи бројот на неутрофили (додека не надминат $1,5 \times 10^9/L$) (погледнете во точка 5.1).

Неутропенијата треба да се разгледа кај пациенти со инфекција или треска, особено во отсуство на очигледни предиспонирачки фактори, и таа треба да се третира како што е клинички соодветно.

Пациентите треба да се советуваат веднаш да пријават појава на знаци/симптоми на агранулоцитоза или инфекција (на пример, треска, слабост, летаргија, или болки во грлото) во било кое време во текот на терапијата со лекот Кветиакс. Кај таквите пациенти треба веднаш да се испита бројот на бели крвни клетки (WBC) и вкупниот број на неутрофили (ANC), особено во отсуство на предиспонирачки фактори.

Антихолинергични (мускарински) дејства

Норкветиапин, активен метаболит на кветиапин, има умерен до силен афинитет кон неколку



под-типови на мускарински рецептори. Ова придонесува за појава на несакани дејства кои ги рефлектираат антихолинергичните дејства кога кветиапин се користи во препорачани дози, кога се користи истовремено со други лекови кои имаат антихолинергични дејства и во услови на предозирање. Кветиапин треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои се на терапија со лекови со антихолинергични (мускарински) дејства. Кветиапин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со сегашна дијагноза или претходна историја на уринарна ретенција, клинички значајна хипертрофија на простатата, интестинална опструкција или поврзани состојби, зголемен интраокуларен притисок или глауком со тесен агол. (погледнете во точка 4.5, 4.8, 5.1 и 4.9).

Интеракции

Погледнете исто така и во точка 4.5

Истовремената употреба на кветиапин со силни индуктори на хепаталните ензими, како што се карбамазепин или фенитоин, значително ги намалува плазматските концентрации на кветиапин, што би можело да влијае на ефикасноста на терапијата со кветиапин. Кај пациенти кои примаат индуктор на хепаталните ензими, третманот со кветиапин треба да се започне само доколку лекарот смета дека придобивките од кветиапин ги надминуваат ризиците од отстранувањето на индукторот на хепаталните ензими. Важно е секоја промена во дозата на индукторот да биде постепена, а доколку е потребно, тој да се замени со не-индуктор (на пример натриум валпроат).

Телесна тежина

Зголемување на телесната тежина е забележано кај пациенти кои биле третирани со кветиапин, и тоа треба да се следи и третира како што е клинички соодветно, во согласност со прифатените антипсихотични упатства (погледнете во точка 4.8 и 5.1).

Хипергликемија

Ретко била пријавена појава на хипергликемија и/или развој или егзацербација на дијабетес, кои во некои случаи биле поврзани со кетоацидоза или кома, вклучувајќи и некои фатални случаи (погледнете во точка 4.8). Во некои случаи, било забележано претходно зголемување на телесната тежина, што може да биде предиспонирачки фактор. Се препорачува соодветен клинички мониторинг во согласност со прифатените антипсихотични упатства. Пациентите третирани со било кој антипсихотичен агенс, вклучувајќи го и кветиапин, треба да се следат за појава на знаци и симптоми на хипергликемија (како што се полидипсија, полиурија, полифагија и слабост), а пациентите со дијабетес мелитус, или со ризик фактори за појава на дијабетес мелитус, треба да се следат редовно за нарушување на гликозните нивоа. Телесната тежина треба да се следи редовно.

Липиди

Во клиничките студии со кветиапин било забележано зголемување на нивоата на триглицеридите, LDL и на вкупниот холестерол, и намалување на HDL холестеролот (погледнете во точка 4.8). Промените на липидите треба да се третираат како што е клинички соодветно.

Пролонгирање на QT интервал

Во клиничките испитувања и користење во согласност со SmPC, кветиапин не бил поврзан со постојано зголемување на апсолутниот QT интервал. Во пост-маркетиншкото искуство, било пријавено пролонгирање на QT интервалот при употребата на кветиапин во терапевтски дози (погледнете во точка 4.8) и при предозирање (погледнете во точка 4.9). Како и со другите антипсихотици, потребна е претпазливост кога кветиапин им се препорачува на пациенти со кардиоваскуларни болести или семејна историја на пролонгирање на QT интервалот. Исто така треба да се внимава кога кветиапин се препорачува заедно со лекови кои го зголемуваат QT интервалот или заедно со невротропици, особено кај постарите лица, кај пациенти со вроен пролонгиран QT синдром, конгестивна срцева слабост, хипертрофија на срцето, хипокалиемија или хипомагниемија (погледнете во точка 4.5).

Кардиомиопатија и Миокардитис

Кардиомиопатија и миокардитис биле пријавени во клиничките испитувања и за време на пост-маркетиншкото искуство, но сепак не е воспоставена причинска поврзаност со кветиапин. Терапијата со кветиапин треба добро да се разгледа кај пациенти со суспектна кардиомиопатија или миокардитис.

Симптоми на повлекување

Акутни симптоми на повлекување како што се несоница, гадење, главоболка, дијареја, повраќање, вртоглавица и раздрзливост биле забележани по наглото прекинување на терапијата со кветиапин. Се препорачува постепено повлекување во текот на најмалку една до две недели. (погледнете во точка 4.8)

Постари лица со психоза поврзана со деменција

Кветиапин не е одобрен за третман на психоза поврзана со деменција. Забележан е приближно 3 пати поголем ризик од појава на цереброваскуларни несакани настани во рандомизираниите плацебо контролирани испитувања со некои атипични антипсихотици, кај популацијата со деменција. Не е познат механизмот на овој зголемен ризик. Зголемениот ризик не може да се исклучи ниту за другите антипсихотици или за другите популации на пациенти. Кветиапин треба да се користи со претпазливост кај пациенти кај кои постојат ризик фактори за појава на мозочен удар.

Во една мета-анализа изведена со атипични антипсихотици, забележано е дека постарите пациенти кои имаат психоза поврзана со деменција се изложени на зголемен ризик од смртност во споредба со плацебо групата. Во две 10-неделни плацебо-контролирани студии со кветиапин на иста популација на пациенти ($n = 710$); просечна возраст: 83 години; опсег: 56-99 години) инциденцата на морталитет кај пациентите третирани со кветиапин изнесувала 5,5%, наспроти 3,2% кај плацебо групата. Пациентите во овие испитувања починале од различни причини кои се во согласност со очекувањата за оваа популација.

Дисфагија

Дисфагија (погледнете во точка 4.8) е пријавена при терапијата со кветиапин. Кветиапин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со ризик од појава на аспирациона пневмонија.

Опстипација и интестинална опструкција

Опстипацијата претставува ризик фактор за појава на интестинална опструкција. Опстипацијата и интестиналната опструкција биле пријавени за време на терапијата со кветиапин (погледнете во точка 4.8). Тука се вклучени и фатални извештаи кај пациенти кои се изложени на поголем ризик од појава на интестинална опструкција, вклучувајќи ги и оние кои истовремено земаат повеќе лекови кои го намалуваат интестиналниот мотилитет и/или кај кои може да не се појават симптоми на опстипација. Пациенти со интестинална опструкција/илеус треба да се третираат со внимателно следење и итна нега.

Венски тромбоемболизам (VTE)

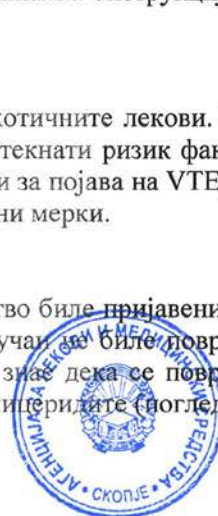
Случаи на венска тромбоемболија (VTE) биле пријавени со антипсихотичните лекови. Поради тоа што пациентите третирани со антипсихотици често поседуваат стекнати ризик фактори за појава на VTE, треба да се идентификуваат сите можни ризик фактори за појава на VTE, пред и за време на терапијата со кветиапин и треба да се преземат превентивни мерки.

Панкреатитис

Во клиничките испитувања и за време на пост-маркетиншкото искуство биле пријавени случаи на панкреатитис. Меѓу пост-маркетиншките извештаи, иако сите случаи не биле поврзани со ризик фактори, сепак кај многу пациенти имало фактори за кои се знае дека се поврзани со појава на панкреатитис, како што се зголемување на нивоата на триглицеридите (погледнете во точка 4.4), камен во жолчка, и алкохол.

Дополнителни информации

Податоци за терапијата со кветиапин во комбинација со дивалпрокс или литиум при акутни умерени до тешки манични епизоди се ограничени; меѓутоа, комбинираната терапија била добро толерирана (погледнете во точка 4.8 и 5.1). Податоците покажуваат дополнително



дејство од 3 недели.

Лактоза

Овој лек содржи лактоза. Пациенти кои имаат ретка наследна нетолеранција на галактоза, недостиг на Ларр лактаза, или нарушена апсорпција на глюкоза-галактоза не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Имајќи ги во предвид основните дејства на кветиапин на централниот нервен систем, кветиапин треба да се користи со претпазливост во комбинација со други лекови кои делуваат на централниот нервен систем и со алкохол.

Треба да се внимава при лекување на пациентите кои примаат други лекови со антихолинергични (мускарински) дејства (погледнете во точка 4.4).

Цитохром P450 (CYP) 3A4 е ензимот кој е примарно одговорен за метаболизмот на кветиапин посредуван од цитохром P450. Во една студија за интеракции кај здрави волонтери, истовремената администрација на кветиапин (доза од 25 mg) со кетоконазол, инхибитор на CYP3A4, предизвика зголемување на вредноста на AUC на кветиапин за 5 до 8 пати. Врз основа на ова, истовремената употреба на кветиапин со инхибитори на CYP3A4 е контраиндицирана. Исто така не се препорачува консумирање на сок од грејпфрут додека се зема терапија со кветиапин.

Во една студија кај пациенти со повеќекратна доза, со цел да се процени фармакокинетиката на кветиапин даден пред и за време на терапијата со карбамазепин (познат индуктор на хепаталните ензими), ко-администрацијата на карбамазепин доведе до значително зголемување на клиренсот на кветиапин. Ова зголемување на клиренсот ја намали системската изложеност на кветиапин (мерено врз база на AUC), во просек за 13% од изложеноста за време на монотерапијата со кветиапин; иако кај некои пациенти било забележано и поголемо дејство. Како последица на оваа интеракција, може да дојде и до пониски плазматски концентрации, кои би можеле да влијаат на ефикасноста на терапијата со кветиапин. Ко-администрацијата на кветиапин и фенитоин (уште еден индуктор на микрозомални ензими) предизвика значително зголемување на клиренсот на кветиапин од приближно 450%. Кај пациенти кои се на терапија со индуктор на хепатални ензими, третманот со кветиапин треба да се започне само доколку лекарот смета дека придобивките од кветиапин ги надминуваат ризиците од отстранувањето на индукторот на хепаталните ензими. Важно е секоја промена во дозата на индукторот да биде постепена, а доколку е потребно, тој да се замени со не-индуктор (на пример натриум валпроат) (погледнете во точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не била значително променета преку ко-администрација на антидепресивот имипрамин (познат инхибитор на CYP 2D6) или флуоксетин (познат инхибитор на CYP3A4 и CYP 2D6).

Фармакокинетиката на кветиапин не била значително променета преку ко-администрација на антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Истовремената употреба на кветиапин и тиоридазин предизвика зголемен клиренс на кветиапин од приближно 70%.

Фармакокинетиката на кветиапин не била променета по истовремената употреба со циметидин.

Фармакокинетиката на литиум не била променета кога се ко-администрира со кветиапин.

Во една 6-неделна, рандомизирана студија на литиум и кветиапин со продолжено ослободување наспроти плацебо и кветиапин со продолжено ослободување кај возрасни пациенти со акутна манија, била забележана повисока инциденца на поврзани екстрапирамидални настани (особено тремор), сомноленција, и зголемување на телесната тежина кај групата со ко-администриран литиум во споредба со групата со ко-администрирано плацебо (погледнете во точка 5.1).

Фармакокинетиката на натриум валпроат и кветиапин не се променила до клинички значаен степен при нивна ко-администрација. Една ретроспективна студија на деца и адолесценти кои примале валпроат, кветиапин, или и двете супстанции заедно, утврдила поголема стапка на појава на леукопенија и неутропенија во групата на комбинирана терапија, наспроти групите на монотерапија.

Не се изведени формални студии за интеракции со кардиоваскуларните лекови кои вообичаено се користат.

Треба да се внимава кога кветиапин се користи истовремено со лекови за кои се знае дека предизвикуваат електролитен дисбаланс или дека го зголемуваат QT интервалот.

Постојат извештаи за лажно позитивни резултати во ензимските имуно тестови за метадононот и трицикличните антидепресиви кај пациенти кои биле на терапија со кветиапин. Се препорачува потврда на сомнителните резултати од имуно скринингот со соодветна хроматографска техника.

4.6 Бременост и лактација

Бременост

Прв триместар

Умерениот број на објавени податоци од изложените бремености (односно помеѓу 300-1000 исходи на бременост), вклучувајќи ги и индивидуалните извештаи и некои опсервациски студии не укажуваат на зголемен ризик од појава на малформации поврзани со терапијата. Сепак, врз основа на сите расположливи податоци, не може да се извлече дефинитивен заклучок. Студиите на животни покажаа репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3). Затоа, кветиапин треба да се користи во текот на бременоста само ако придобивките ги оправдуваат потенцијалните ризици.

Трет триместар

Новороденчињата кои се изложени на антипсихотици (вклучувајќи го и кветиапин) во текот на третиот триместар од бременоста се изложени на ризик од појава на несакани дејства, вклучувајќи екстрапирамидални симптоми и/или симптоми на повлекување, кои можат да бидат со различна тежина и времетраење по породувањето. Постојат извештаи на појава на нервоза, хипертонија, хипотонија, тремор, поспаност, респираторен дистрес, или нарушено хранење. Како резултат на тоа, новороденчињата треба внимателно да се следат.

Доење

Врз основа на многу ограничени податоци од објавените извештаи за излачувањето на кветиапин во мајчиното млеко, излачувањето на кветиапин во терапевтски дози дава неконзистентни резултати. Поради недостаток на повеќе податоци, мора да се донесе одлука дали да се прекине со доењето или да се прекине терапијата со лекот Квентиакс, земајќи ги во предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата за мајката.

Плодност

Дејствата на кветиапин врз човековата плодност не се испитани. Дејствата поврзани со покачените нивоа на пролактин биле забележани кај стаорци, иако тие не се директно релевантни за луѓето (погледнете во точка 5.3 Предклинички податоци за сигурноста).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Со оглед на неговото примарно дејство на централниот нервен систем, терапијата со кветиапин може да ги наруши активностите кои бараат ментална будност. Поради тоа, пациентите треба да се советуваат да не возат или да ракуваат со машини, се додека не ја увидат нивната индивидуална осетливост на лекот.

4.8 Несакани дејства



Најчесто пријавувани несакани дејства при употребата на кветиапин ($\geq 10\%$) се поспаност, вртоглавица, главоболка, сува уста, симптоми на повлекување (прекин), покачување на нивоата на триглицериди, покачување на нивоата на вкупниот холестерол (претежно на LDL холестеролот), намалување на нивоата на HDL холестеролот, зголемување на телесната тежина, намалени нивоа на хемоглобин и екстрапирамидални симптоми.

Инциденцата на несакани дејства поврзани со терапијата со кветиапин, е сумирана подолу (Табела 1) во согласност со форматот кој се препорачува од страна на Советот на меѓународните организации за медицински науки (CIOMS III Работна група; 1995).

Табела 1 Несакани дејства поврзани со терапијата со кветиапин

Честотата на несакани дејства се рангира според следната класификација: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), многу ретки ($< 1/10\,000$), и непознати (не може да се пресмета од достапните податоци).

Класа на системи на органи	Несакано дејство на лекот
<i>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</i>	
Многу чести:	намалени нивоа на хемоглобин ²²
Чести:	леукопенија ^{1,28} , намален број на неутрофили, зголемен број на еозинофили ²⁷
Помалку чести:	тромбоцитопенија, анемија, намален број на тромбоцити ¹³ , неутропенија ¹
Ретки:	агранулоцитоза ²⁶
<i>Нарушувања на имунолошкиот систем</i>	
Помалку чести:	хиперсензитивност (вклучувајќи алергиски реакции на кожата)
Многу ретки:	анафилактична реакција ⁵
<i>Ендокрини нарушувања</i>	
Чести:	хиперпролактинемија ¹⁵ , намалување на вкупен T_4 ²⁴ , намалување на слободен T_4 ²⁴ , намалување на вкупен T_3 ²⁴ , зголемување на TSH ²⁴
Помалку чести:	намалување на слободен T_3 ²⁴ , хипотироидизам ²¹
Многу ретки:	несоодветна секреција на антидиуретичен хормон
<i>Нарушувања на метаболизмот и исхраната</i>	
Многу чести:	зголемување на нивоа на серумски триглицериди ^{10,30} , зголемување на нивоа на вкупен холестерол (претежно на LDL холестерол) ^{11,30} , намалување на нивоа на HDL холестерол ^{17,30} , зголемување на телесна тежина ^{8,30}
Чести:	зголемен апетит, зголемени нивоа на гликоза во крвта до нивоа на хипергликемија ^{6,30}
Помалку чести:	хипонатремија ¹⁹ , дијабетес мелитус ^{1,5} , егзацербација на претходно постоечки дијабетес
Ретки:	метаболен синдром ²⁹
<i>Психијатриски нарушувања</i>	
Чести:	абнормални соништа и кошмари, самоубиствени идеи и суицидално однесување ²⁰
Ретки:	сомнамбулизам и слични реакции како што се зборување во сон и нарушување на исхраната поврзано со спиењето
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>	
Многу чести:	вртоглавица ^{4,16} , главоболка, поспаност ^{2,16} , екстрапирамидални симптоми ^{1,21}
Чести:	дисартрија
Помалку чести:	напади ¹ , синдром на немирни нозе, тардивна дискинезија ^{1,5} , синкопа ^{4,16} ,
<i>Кардијални нарушувања</i>	
Чести:	тахикардија ⁴ , палпитации ²³
Помалку чести:	продолжување на QT интервал ^{1,12,18} , брадикардија ³²
<i>Нарушувања на очите</i>	

Чести:	заматен вид
<i>Васкуларни нарушувања</i>	
Чести:	ортостатска хипотензија ^{4,16}
Ретки:	венски тромбоемболизам ¹
<i>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</i>	
Чести:	диспнеа ²³
Помалку чести:	ринитис
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>	
Многу чести:	сува уста
Чести:	диспепсија, констипација, повраќање ²⁵
Помалку чести:	дисфагија ⁷
Ретки:	панкреатитис ¹ , интестинална опструкција/илеус
<i>Хепатобилијарни нарушувања</i>	
Чести:	покачувања на серумски нивоа на трансаминази - аланин аминотрансфераза (ALT) ³ , покачување на нивоата на gamma-GT ³ .
Помалку чести:	покачувања на серумски нивоа на аспартат аминотрансфераза (AST) ³
Ретки:	жолтица ⁵ , хепатитис
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>	
Многу ретки:	ангиоедем ⁵ , Stevens-Johnson-ов синдром ⁵
Непознати:	токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
<i>Мускуло-скелетни и нарушувања на свзното ткиво</i>	
Многу ретки:	рабдомиолиза
<i>Ренални и уринарни нарушувања</i>	
Помалку чести:	уринарна ретенција
<i>Бременост, пуерпериум и перинатални состојби</i>	
Непознати:	синдром на повлекување на лекот, неонатално ³¹
<i>Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките</i>	
Помалку чести:	сексулна дисфункција
Ретки:	пријапизам, галактореа, оток на градите, менструални нарушувања
<i>Оптички нарушувања и состојби на местото на администрација</i>	
Многу чести:	симптоми на повлекување (прекин) ^{1,9}
Чести:	блага астенија, периферен едем, раздрзливост, пирексија
Ретки:	неуролептичен малиген синдром ¹ , хипотермија.
<i>Испитувања</i>	
Ретки:	покачување на нивоа на креатин фосфокиназа во крвта ¹⁴

1. Погледнете во точка 4.4.

2. Може да дојде до сомноленција, обично во текот на првите две недели од третманот, која обично се повлекува со континуираната администрација на кветиапин.

3. Кај некои пациенти на терапија со кветиапин биле забележани асимптоматски покачувања (покачување од нормално до > 3 X ULN во било кое време) на нивоата на серумски трансаминази (ALT, AST) или на нивоата на gamma-GT. Овие покачувања биле реверзibilни при континуирана терапија со кветиапин.

4. Како и со другите антипсихотици кои ги блокираат алфа 1 адренергичните рецептори, и кветиапин често може да предизвика ортостатска хипотензија, поврзана со вртоглавица, тахикардија и кај некои пациенти со синкопа, особено за време на почетниот период на титрација на дозата. (погледнете во точка 4.4).

5. Пресметката на фреквенција на овие несакани дејства е направена само врз база на пост-маркетиншките податоци.

6. Нивоа на гликоза во крвта на гладно ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/L) или нивоа на гликоза во крвта на полн стомак ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/L) се забележани најмалку во една прилика.

7. Зголемување на стапката на појава на дисфагија при користење на кветиапин наспроти плацебо е забележано само во клиничките испитувања на биполарна депресија.

8. Врз основа на зголемување > 7% на телесната тежина од почетната вредност. Се јавува претежно во текот на првите недели од третманот кај возрасните.

9. Следниве симптоми на повлекување се забележани најчесто во акутните плацебо-контролирани клинички испитувања со монотерапија, кои вршеле проценка на симптомите на повлекување: несонија, главоболка, дијареја, повраќање, вртоглавица и раздрзливост. Инциденцата на овие дејства била значително намалена 1 недела после прекинувањето на терапијата.

10. Нивоа на триглицериди ≥ 200 mg/dl (≥ 2.258 mmol/L) (пациенти ≥ 18 години) или ≥ 150 mg/dl (≥ 1.694 mmol/L) (пациенти <18 години возраст) се забележани најмалку во една прилика.

11. Нивоа на холестерол ≥ 240 mg/dl (≥ 6.2064 mmol/L) (пациенти ≥ 18 години) или ≥ 200 mg/dl (≥ 5.172 mmol/L) (пациенти <18 години) се забележани најмалку во една прилика. Зголемување на нивоа на LDL холестерол ≥ 30 mg/dl

(≥ 0.769 mmol/L) се забележани многу често. Просечната промена кај пациентите кои го имале ова зголемување е 41,7 mg/dl (≥ 1.07 mmol/L).

12. Погледнете го текстот подолу.

13. Нивоа на тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/L$ се забележани најмалку во една прилика.

14. Врз основа на извештаите за несакани дејства од клиничките испитувања за покачувања на нивоата на креатин фосфокиназа, тие не се поврзани со невролептичен малиген синдром.

15. Нивоа на пролактин (пациенти > 18 години): мажи > 20 $\mu g/L$ (> 869,56 pmol/L); жени > 30 $\mu g/L$ (> 1304,34 pmol/L) во било кое време.

16. Може да доведе до падови.

17. HDL холестерол: мажи <40 mg/dl (1.025 mmol/L); жени <50 mg/dl (1.282 mmol/L) во било кое време.

18. Инциденца на пациенти кои имаат QT промена од <450 msec до ≥ 450 msec со зголемување од ≥ 30 msec. Во плацебо-контролираните студии со кветиапин, средната вредност на промената и инциденцата на пациенти кај кои дошло до зголемување до клинички значајно ниво е слична помеѓу кветиапин и плацебо.

19. Промена од >132 mmol/L до ≤ 132 mmol/L била забележана најмалку во една прилика.

20. Случаи на појава на суицидни идеи и суицидно однесување биле пријавени за време на терапијата со кветиапин или непосредно по прекинот на терапијата (погледнете во точка 4.4 и 5.1).

21. Погледнете во точка 5.1.

22. Намалени нивоа на хемоглобин за ≤ 13 g/dl (8.07 mmol/L) кај мажи, и ≤ 12 g/dl (7.45 mmol/L) кај жени најмалку во една прилика, се појавиле кај 11% од пациентите третирани со кветиапин во сите студии, вклучувајќи ги и open-label студиите. Кај овие пациенти, просечното максимално намалување на нивоата на хемоглобин во било кое време изнесувало -1,50 g/dl.

23. Овие извештаи често се добисни во услови на тахикардија, вртоглавица, ортостатска хипотензија и/или постоечко срцево/респираторно заболување.

24. Врз основа на покачувањата од нормална средна вредност до потенцијално клинички значајна вредност во било кое време над средната вредност во сите испитувања. Брзите промени на вкупниот T_4 , слободниот T_4 , вкупниот T_3 и слободниот T_3 се дефинирани како <0.8 x LLN (pmol/L), а покачувањето на TSH изнесува > 5 mIU/L во било кое време.

25. Врз основа на зголемена стапка на повраќање кај постари пациенти (≥ 65 години).

26. Врз основа на зголемен број на неутрофили од $\geq 1,5 \times 10^9/L$ при средна вредност до <0.5 $\times 10^9/L$ во било кое време во текот на терапијата и врз основа на пациенти со тешка неутропенија (<0.5 $\times 10^9/L$) и инфекции во текот на сите клинички испитувања со кветиапин (погледнете во точка 4.4).

27. Врз основа на покачувањата од нормална средна вредност до потенцијално клинички значајна вредност во било кое време над средната вредност во сите испитувања. Зголемувањата на еозинофилите се дефинирани како > 1 $\times 10^9$ клетки/L во било кое време.

28. Врз основа на покачувањата од нормална средна вредност до потенцијално клинички значајна вредност во било кое време над средната вредност во сите испитувања. Зголемувањата на WBCs се дефинирани како $\leq 3 \times 10^9$ клетки/L во секое време.

29. Врз основа на извештаите за несакани дејства за појавата на метаболен синдром од сите клинички студии со кветиапин.

30. Кај некои пациенти, во клиничките испитувања забележано е влошување на повеќе од еден метаболен фактор, на тежината, шеќерот во крвта и липидите (погледнете во точка 4.4).

31. Погледнете во точка 4.6.

32. Може да се случат при или набрзо по почетокот на третманот и да бидат поврзани со хипотензија и/или синкопа. Фреквенцијата е пресметана врз основа на извештаите за несакани дејства на појава на брадикардија и поврзани настани во сите клинички студии со кветиапин.

Случаи на продолжување на QT интервалот, вентрикуларни аритмии, ненадејна необјаснета смрт, срцев удар и torsades de pointes биле пријавени при употребата на невролептици и се сметаат за несакани дејства на оваа класа на лекови.

Педијатриска популација

Истите несакани дејства на лекот што се опишани погоре за возрасните треба да се земат во предвид и за децата и адолесцентите. Следната табела ги сумира несаканите дејства што се појавуваат со повисока фреквенција кај децата и адолесцентните пациенти (на возраст од 10-17 години), отколку кај возрасната популација, или несаканите дејства кои не се идентификувани кај возрасната популација.

Табела 2 несакани дејства кај деца и адолесценти поврзани со терапијата со кветиапин што се појавуваат со поголема фреквенција отколку кај возрасните, или не се идентификувани кај возрасната популација

Честотата на несакани дејства се рангира според следната класификација: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, <1/10), помалку чести ($\geq 1/1\ 000$, <1/100), ретки ($\geq 1/10\ 000$, <1/1000) и многу ретки (<1/10 000).

Многу чести:	покачени нивоа на пролактин ¹
<i>Нарушувања на метаболизмот и исхраната</i>	
Многу чести:	зголемен апетит
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>	
Многу чести:	екстрапирамидни симптоми ^{3,4}
Чести:	синкопа
<i>Васкуларни нарушувања</i>	
Многу чести:	зголемен крвен притисок ²
<i>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</i>	
Чести:	ринитис
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>	
Многу чести:	повраќање
<i>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација</i>	
Чести:	раздразливост ³

1. Нивоа на пролактин (пациенти < 18 години): мажи > 20 µg/L (> 869,56 pmol/L); жени > 26 µg/L (> 1130,428 pmol/L) во било кое време. Кај помалку од 1% од пациентите било забележано зголемување на нивото на пролактин > 100 mg/L.

2. Врз основа на покачувања над клинички значајни прагови (адаптирано од Националниот институт за здравство критериуми) или покачувања > 20 mmHg за систолниот или > 10 mmHg за дијастолниот крвен притисок во било кое време, во две акутни (3-6 неделни) плацебо-контролирани студии кај деца и адолесценти.

3. Забелешка: фреквенцијата е во согласност со онаа што е забележана кај возрасните, но може да се поврзе со различни клинички импликации кај децата и адолесцентите во споредба со возрасните.

4. Погледнете во точка 5.1.

Пријавување на несакани реакции

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптоми

Генерално земено, пријавените знаци и симптоми се оние кои произлегуваат од зголемувањето на познатото фармаколошко дејство на активната супстанција, на пример, поспаност и седација, тахикардија, хипотензија и антихолинергични дејства.

Предозирањето може да доведе до појава на продолжување на QT-интервалот, напади, статус епилептикус, рабдомиолиза, респираторна депресија, уринарна ретенција, конфузија, делириум и/или анксиозност, кома и смрт. Кај пациенти со претходно постоечко тешко кардиоваскуларно заболување може да постои зголемен ризик од ефектите на предозирањето. (погледнете во точка 4.4 Ортостатска хипотензија).

Третман

Не постои специфичен антидот за кветиапин. Во случај на сериозни знаци, треба да се разгледа можноста за вклучување на повеќе лекови, и се препорачува процедура на интензивна нега, вклучувајќи и воспоставување и одржување на дишните патишта, обезбедување на соодветна оксигенација и вентилација, како и следење и поддршка на кардиоваскуларниот систем.

Врз основа на достапната литература, пациентите со делириум и агитација и јасен антихолинергичен синдром може да се третираат со физостигмин, 1-2 mg (под континуиран ЕКГ мониторинг). Ова не се препорачува како стандарден третман, поради потенцијалните негативни ефекти на физостигмин врз срцевата спроводливост. Физостигмин може да се користи доколку не постојат ЕКГ аберации. Не користете физостигмин во случај на дисритмија, кој било степен на срцев блок, или QRS-проширување.

Затоа што не е испитано спречувањето на апсорпцијата при предозирањето, гастричната лаважа може да се индицира при тешки труења и доколку е можно таа треба да се изврши во рок од еден час по внесувањето. Треба да се разгледа администрација на активен јаглен. Во случаи на предозирање со кветиапин, рефракторната хипотензија треба да се третира со соодветни мерки, како што се интравенски течности и/или симпатомиметски агенси.

Употребата на адреналин и допамин треба да се избегнува, поради тоа што бета стимулацијата може да ја влоши хипотензијата во услови на алфа блокада индуцирана од кветиапин. Медицинскиот надзор и мониторинг треба да продолжи се додека пациентот не закрепне.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: антипсихотици; диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини, АТС код: N05AH04.

Механизам на дејство

Кветиапин е атипичен антипсихотичен агенс. Кветиапин и активниот метаболит во човечката плазма норкветиапин имаат интеракција со широк спектар на невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и норкветиапин покажуваат афинитет за серотонинските (5HT₂) и допаминските D₁- и D₂- рецептори во мозокот. За оваа комбинација на рецепторен антагонизам со повисока селективност за 5HT₂ во однос на D₂- рецепторите, се верува дека придонесува за подобрите клинички антипсихотични својства и пониската стапка на несакани екстрапираминални дејства (EPS) на кветиапин во споредба со типичните антипсихотици. Кветиапин и норкветиапин немаат значително афинитет кон бензодиазепинските рецептори, но имаат висок афинитет кон хистаминергичните и алфа₁ адренергичните рецептори и умерен афинитет кон адренергичните алфа₂ рецептори. Кветиапин исто така има многу мал или занемарлив афинитет кон мускаринските рецептори, додека норкветиапин има умерен до висок афинитет кон неколку мускарински рецептори, што може да ги објасни антихолинергичните (мускарински) дејства. Инхибицијата на вкупното и делумното агонистично дејство на местата на 5HT_{1A} од страна на норкветиапин може да придонесе за терапевтската ефикасност на кветиапин како антидепресив.

Фармакодинамски дејства

Кветиапин е активен во тестовите за антипсихотична активност, како што е условено избегнување. Тој, исто така го блокира дејството на допаминските агонисти, мерено и бихевиорално и електро-физиолошки, и ги покачува концентрациите на допаминските метаболити, неврохемискиот индекс на D₂-рецепторната блокада.

Во пред-клиничките испитувања за EPS, кветиапин, за разлика од типичните антипсихотици има атипичен профил. Кветиапин не предизвикува суперсензитивност на допаминските D₂-рецептори по хронична администрација. Кветиапин предизвикува само слаба катаlepsija при ефективни дози на блокирање на допаминските D₂-рецептор. Кветиапин покажува селективност за лимбичкиот систем со производство на деполаризациона блокада на мезолимбичниот систем, но не и на нигростријалните неврони кои содржат допамин по хронична администрација. Кветиапин покажува минимална дистонична активност кај Cebus мајмуните на сензибилизирање со халоперидол или кои не го толерираат лекот после акутна и хронична администрација. (погледнете во точка 4.8)

Клиничка ефикасност

Шизофренија

Во три плацебо-контролирани клинички испитувања, кај пациенти со шизофренија, со користење на променливи дози на кветиапин, немало разлики во инциденцата на појава на EPS помеѓу групата третирана со кветиапин и групата третирана плацебо, или при истовремената употреба на антихолинергици. Плацебо-контролираните испитувања на фиксни дози на кветиапин во опсег од 75 до 750 mg/ден не покажуваат знаци на зачестување на појавата на EPS или при истовремена употреба на антихолинергици. Долгорочната ефикасност на кветиапин со брзо ослободување во превенцијата на релапсите на шизофренија не е потврдена во слепите клинички испитувања. Во open-label испитувањата кај пациенти со шизофренија, кветиапин бил ефикасен во одржувањето на клиничкото подобрување при континуирана терапија кај пациенти кои покажале почетен одговор на третманот, што укажува на некаква долгорочна ефикасност.

Биполарно растројство

Во четири плацебо-контролирани клинички испитувања со проценување на дозите на кветиапин до 800 mg/ден за третман на умерени до тешки манични епизоди, од кои две како монотерапија и во комбинирана терапија со литиум или дивалпроекс, немаше разлики во инциденцата на EPS помеѓу групите третирани со кветиапин и плацебо или при истовремената употреба на антихолинергици.

Во третманот на умерени до тешки манични епизоди, кветиапин покажа супериорна ефикасност во однос на плацебо во намалувањето на маничните симптоми по 3 и 12 недели, во две студии со монотерапија. Не постојат податоци од долгорочни студии за да се докаже ефикасноста на кветиапин во спречување на последователните манични или депресивни епизоди. Податоците за кветиапин во комбинација со дивалпроекс или литиум за терапија на акутни умерени до тешки манични епизоди по 3 и 6 недели се ограничени; меѓутоа, комбинираната терапија добро се поднесувала. Податоците покажаа дополнителен ефект во 3-тата недела. Друга студија не покажа дополнителен ефект во 6-тата недела.

Средната доза на кветиапин во последната недела кај пациентите што одговорише на третманот изнесувала приближно 600 mg/ден и приближно 85% од испитаниците се движеле во дози од 400 до 800 mg/ден.

Во 4 клинички студии со времетраење од 8 недели кај пациенти со умерени до тешки депресивни епизоди со биполарно растројство тип I или биполарно растројство тип II, кветиапин со брзо ослободување од 300 mg и 600 mg бил значително поефикасен во однос на пациентите третирани плацебо во релевантните резултати: средно подобрување на MADRS и одговорот е дефиниран како најмалку 50% подобрување на вкупниот резултат на MADRS од средната вредност. Немало разлика во магнитудата на дејството помеѓу пациентите кои примале 300 mg кветиапин со брзо ослободување и оние кои примале доза од 600 mg.

Во фазата на продолжување на две од овие студии, се покажа дека долгорочната терапија на пациентите кои одговорише на кветиапин со брзо ослободување од 300 или 600 mg, е поефикасна во споредба со терапијата со плацебо во однос на депресивните симптоми, но не и во однос на маничните симптоми.

Во две студии за превенција на релапс, каде бил испитуван кветиапин во комбинација со стабилизатори на расположението, кај пациенти со манични, депресивни или мешани епизоди, комбинацијата со кветиапин била поефикасна во однос на монотерапијата со стабилизатори на расположението, во продолжувањето на времето на повторување на која било епизода (манична, мешана или депресивна). Кветиапин бил даван два пати на ден во вкупна доза од 400 mg до 800 mg на ден, како комбинирана терапија со литиум или валпроат.

Во една 6-неделна, рандомизирана студија на литиум и кветиапин со продолжено ослободување наспроти плацебо и кветиапин со продолжено ослободување кај возрасни пациенти со акутна манија, разликата во средното подобрување на YMRS помеѓу групата со ко-администриран литиум и групата со ко-администрирано плацебо била 2,8 поени, а разликата во процентот на испитаниците што одговорише (дефинирана како подобрување од 50% од средната вредност на YMRS) изнесува 11% (79% во групата со ко-администриран литиум наспроти 68% во групата со ко-администрирано плацебо).

Во една долготрајна студија (до 2 годишна терапија) за оценување на превенција на рекуренца кај пациенти со манични, депресивни или мешани епизоди, кветиапин бил поефикасен во однос на плацебо во продолжувањето на времето на повторување на која било епизода (манична, мешана или депресивна), кај пациенти со биполарно растројство тип I. Бројот на пациенти со појава на некоја епизода бил 91 (22,5%) во групата на терапија со кветиапин, 208 (54,5%) во споредба со плацебо групата и 95 (26,1%) во групата на терапија со литиум, соодветно. Кај пациентите кои одговорише на кветиапин, кога ќе се споредат континуираната терапија со кветиапин со преминувањето на терапија со литиум, резултатите покажаа дека преминувањето на терапија со литиум изгледа дека не е поврзано со продолжено време на повторување на некоја од епизодите.

Клиничките испитувања покажале дека кветиапин е ефикасен во третманот на шизофренија и манија кога се дава два пати на ден, иако кветиапин има фармакокинетски полуживот од приближно 7 часа. Ова е дополнително поддржано од страна на податоците од студијата на позитронска емисиона томографија (ПЕТ), која утврди дека искористеноста на кветиапин од страна на 5HT₂- и D₂-рецепторите се одржува до 12 часа. Не била проценета безбедноста и ефикасноста на дози повисоки од 800 mg/ден.

Клиничката безбедност

Во краткотрајните, плацебо-контролирани клинички испитувања на шизофренијата и биполарното манија, забележаната инциденца на екстрапирамидни симптоми е слична со плацебото (шизофренија: 7,8% за кветиапин и 8,0% за плацебо; биполарна манија: 11,2% за кветиапин и 11,4% во плацебо). Повисоки стапки на појава на екстрапирамидни симптоми се забележани кај пациентите третирани со кветиапин, во споредба со оние кои примале плацебо во краткорочните, плацебо-контролирани клинички испитувања на ГДН и биполарна депресија. Во краткотрајните, плацебо-контролирани испитувања на биполарна депресија вкупната инциденца на екстрапирамидни симптоми изнесувала 8,9% за кветиапин, во споредба со 3,8% за плацебо. Во краткотрајното, плацебо-контролирано клиничко испитување со монотерапија на мајорна депресија вкупната инциденца на екстрапирамидни симптоми била 5,4% за кветиапин со продолжено ослободување и 3,2% за плацебо. Во краткотрајното, плацебо-контролирано испитување со монотерапија кај постари пациенти со мајорна депресија, вкупната инциденца на екстрапирамидни симптоми изнесувала 9,0% за кветиапин со продолжено ослободување и 2,3% за плацебо. И при биполарна депресија и при ГДН, инциденцата на поединечни несакани дејства (на пример, акатизија, екстрапирамидни нарушувања, тремор, дискинезија, дистонија, немир, неволни мускулни контракции, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) не надминала 4% во секоја третирана група.

Во краткотрајните, плацебо-контролирани испитувања со фиксна доза (50 mg/800 mg/ден), (во рок од 3 до 8 недели), средното зголемување на телесната тежина кај пациентите третирани со кветиапин се движело од 0,8 kg за дневна доза од 50 mg, до 1,4 kg за дневна доза од 600 mg (со помало зголемување за дневна доза од 800 mg), во споредба со 0,2 kg кај пациентите третирани со плацебо. Процентот на пациенти третирани со кветиапин кој се стекнал со зголемена телесна тежина $\geq 7\%$ се движи од 5,3% за дневна доза од 50 mg, до 15,5% за дневна доза од 400 mg (со помало зголемување за дози од 600 и 800 mg на ден), во споредба со 3,7 % за пациентите третирани со плацебо.

Една 6-неделна, рандомизирана студија на литиум и кветиапин со продолжено ослободување наспроти плацебо и кветиапин со продолжено ослободување кај возрасни пациенти со акутна манија покажа дека комбинацијата на кветиапин со продолжено ослободување со литиум доведува до појава на повеќе несакани дејства (63% наспроти 48% кај кветиапин со продолжено ослободување во комбинација со плацебо). Безбедносните резултати покажаа поголема инциденца на екстрапирамидни симптоми кај 16,8% од пациентите од групата со ко-администриран литиум и 6,6% од групата со ко-администрирано плацебо, од кои најголемиот дел се состоел од тремор, кој бил пријавен кај 15,6% од пациентите од групата со ко-администриран литиум и кај 4,9% од групата со ко-администрирано плацебо. Инциденцата на сомноленција била повисока кај групата на кветиапин со продолжено ослободување со додаден литиум (12,7%), во однос на групата на кветиапин со продолжено ослободување со додадено плацебо (5,5%). Покрај тоа, кај поголем процент од пациентите третирани со ко-администриран литиум (8,0%) се појавило зголемување на телесната тежина ($\geq 7\%$) на крајот на третманот, во споредба со пациентите од групата со ко-администрирано плацебо (4,7%).

Долгорочните испитувања за превенција на релапс се состоеле од open-label период (во рок од 4 до 36 недели), за време на кој пациентите биле лекувани со кветиапин, проследено со рандомизиран период на повлекување, во текот на кој пациентите биле рандомизирани на кветиапин или плацебо. За пациентите кои биле рандомизирани на кветиапин, просечното зголемување на телесната тежина во текот на open-label периодот изнесувало 2,56 kg, а до 48 недела од рандомизираниот период, просечното зголемување на телесната тежина изнесувало

3,22 kg, во споредба со средната open-label вредност. За пациентите кои биле рандомизирани на плацебо, просечното зголемување на телесната тежина во текот на open-label периодот изнесувало 2,39 kg, а до 48 недели од рандомизираниот период, просечното зголемување на телесната тежина изнесувало 0,89 kg, во споредба со средната open-label вредност.

Во плацебо-контролираните студии кај постари пациенти со психоза поврзана со деменција, инциденцата на цереброваскуларни несакани настани во однос на годините на пациентите не била повисока кај пациентите третирани со кветиапин отколку кај пациентите третирани плацебо.

Во сите краткорочни плацебо-контролирани испитувања со монотерапија кај пациенти со просечен број на неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/L$, инциденцата на појава на најмалку еден случај на промена на бројот на неутрофили $< 1,5 \times 10^9/L$ била 1,9% кај пациентите третирани со кветиапин, во споредба со 1,5% кај пациентите третирани плацебо. Инциденцата на промени од $> 0,5$ до $< 1,0 \times 10^9/L$ била иста, (0,2%) кај пациентите третирани со кветиапин, како и кај пациентите третирани со плацебо. Во сите клинички испитувања (плацебо-контролирани, open-label, активен компаратор) кај пациентите со просечен број на неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/L$, инциденцата на појава на најмалку еден случај на промена на бројот на неутрофили $< 1,5 \times 10^9/L$ била 2,9%, а за бројот на неутрофили $< 0,5 \times 10^9/L$, таа изнесувала 0,21%, кај пациентите третирани со кветиапин.

Третманот со кветиапин бил поврзан со дозно поврзано намалување на нивоата на хормоните на тироидната жлезда. Инциденцата на промени на TSH изнесувала 3,2% за кветиапин наспроти 2,7% за плацебо. Инциденцата на реципроцитетни, потенцијално клинички значајни промени на T_3 или T_4 и TSH во овие испитувања биле ретки, и набљудуваните промени во нивоата на хормоните на тироидната жлезда не биле поврзани со клинички симптоми на хипотироидизам.

Намалувањето на вкупниот и слободниот T_4 било максимално во првите шест недели од третманот со кветиапин, без понатамошно намалување за време на долготрајна терапија. Кај приближно 2/3 од сите случаи, прекинот на терапијата со кветиапин бил поврзан со враќање на дејствата на вкупниот и слободниот T_4 , без оглед на времетраењето на третманот.

Катаракта/заматеност на леќата

Во една клиничка студија за проценка на потенцијалот на кветиапин за предизвикување на катаракта (200-800 mg/ден), наспроти рисперидон (2-8 mg/ден), кај пациенти со шизофренија или шизоафективно нарушување, процентот на пациенти со зголемен степен на заматеност на леќата не бил повисок кај групата на кветиапин (4%) во споредба со групата на рисперидон (10%), кај пациенти со изложеност од најмалку 21 месец.

Педијатриска популација

Клиничка ефикасност

Ефикасноста и безбедноста на кветиапин е испитувана во една 3-неделна плацебо-контролирана студија за терапија на манија ($n = 284$ пациенти од САД, на возраст од 10-17). Приближно 45% од пациентите имале дополнителна дијагноза на ADHD. Покрај тоа, била изведена и една 6-неделна плацебо-контролирана студија за третман на шизофренија ($n = 222$ пациенти, на возраст од 13-17). Во двете студии биле исклучени пациентите кои не даваат одговор на терапијата со кветиапин. Третманот со кветиапин бил инициран со 50 mg/ден, а од вториот ден дозата се зголемила до 100 mg/ден; потоа дозата била титрирана до целната доза (за манија 400-600 mg/ден; за шизофренија 400-800 mg/ден) со зголемување на дозата од 100 mg/ден, администрирано два или три пати на ден.

Во студијата на манија, разликата во средната промена на LS во однос на средната вредност на вкупниот резултат на YMRS (активни минус плацебо) била -5,21 за кветиапин 400 mg/ден и -6,56 за кветиапин 600 mg/ден. Стапките на одговор на пациентите (подобрување на YMRS $\geq 50\%$) биле 64% за кветиапин 400 mg/ден, 58% за 600 mg/ден и 37% кај плацебо групата.

Во студијата на шизофренија, разликата во средната промена на LS во однос на средната вредност на вкупниот резултат на PANNS (активен минус плацебо) била -8,16 за кветиапин 400 mg/ден и -9,29 за кветиапин 800 mg/ден. Ниту ниските дози (400 mg/ден), ниту пак високите дози (800 mg/ден) кветиапин не се поефикасни во однос на плацебо, во однос на процентот на пациенти кои постигнале одговор, дефиниран како намалување $\geq 30\%$ од средната вредност на вкупниот резултат на PANSS. И кај манијата и кај шизофренијата, повисоките дози резултирале со бројно пониски стапки на одговор.

Во трета краткорочна плацебо-контролирана студија со монотерапија со кветиапин со продолжено ослободување кај деца и адолесценти (10-17 години) со биполарна депресија, не била докажана ефикасност.

Нема достапни податоци за одржување на ефектот или за спречување на повторна појава кај оваа возрастна група.

Клиничка безбедност

Во краткотрајните педијатриски студии со кветиапин што се опишани погоре, стапките на појава на EPS во групата третирана со лекот наспроти плацебо биле 12,9%, наспроти 5,3%, во студијата за шизофренија, 3,6% наспроти 1,1%, во студијата за биполарна манија, и 1,1% наспроти 0% во студијата за биполарно растројство. Стапките на зголемување на телесната тежина $\geq 7\%$ од почетната телесна тежина во групата третирана со лекот наспроти плацебо биле 17% наспроти 2,5% во студиите за шизофренија и биполарна манија, и 13,7%, наспроти 6,8% во студијата за биполарно растројство. Стапките на настани поврзани со самоубиство кај групата третирана со лекот наспроти плацебо биле 1,4% наспроти 1,3% во студијата за шизофренија, 1,0% наспроти 0% во студијата за биполарна манија, и 1,1% наспроти 0% во студијата за биполарно растројство. Во рамки на фазата на следење по третманот на студијата за биполарна депресија, кај двајца пациенти имало уште два настани поврзани со самоубиство; еден од овие пациенти бил на терапија со кветиапин во време на настанот.

Долгорочна безбедност

Една 26-неделна open-label продолжена фаза на акутните испитувања ($n = 380$ пациенти), со кветиапин кој бил флексибилно дозиран во опсег од 400-800 mg/ден, обезбеди дополнителни податоци за безбедноста. Кај децата и адолесцентите било пријавено зголемување на крвниот притисок, додека пак зголемениот апетит, екстрапирамидните симптоми и покачените нивоа на серумски пролактин биле пријавени со повисока фреквенција кај децата и адолесцентите, отколку кај возрасните пациенти (погледнете во точка 4.4 и 4.8). Во однос на зголемувањето на телесната тежина, за прилагодување на нормалниот пораст во еден подолг период, било користено зголемување од најмалку 0,5 стандардна девијација од основната линија во индексот на телесна тежина (BMI) како мерка за клинички значајни промени; 18.3% од пациентите кои биле третирани со кветиапин, во рок од најмалку 26 недели го исполнувале овој критериум.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Кветиапин добро се апсорбира и метаболизира по перорална администрација. Биорасположивоста на кветиапин не е значително засегната од администрацијата заедно со храна. Највисоките концентрации во стабилна состојба на активниот метаболит норкветиапин изнесуваат 35% од забележаните за кветиапин.

Фармакокинетиката на кветиапин и норкветиапин е линеарна во однос на одобрените опсег на дозирање.

Дистрибуција

Приближно 83% од кветиапин се поврзува за плазматските протеини.

Метаболизам

Кветиапин интензивно се метаболизира во црниот дроб, со почетната молекула која опфаќа помалку од 5% од непроменетиот материјал од лекот во урината или фецесот, по администрација на радио означен кветиапин. Со *in vitro* испитувањата утврдено е дека CYP3A4 е примарниот ензим одговорен за метаболизам на кветиапин кој е посредуван од цитохром

P450. Норкветиапин првенствено се формира и елиминира преку CYP3A4.

Околу 73% од радиоактивниот материјал се излачува во урината и 21% во фецесот.

Кветиапин и неколку од неговите метаболити (вклучувајќи го и норкветиапин) се сметаат за слаби инхибитори на човечките цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 активности ин витро. Ин витро инхибиција на CYP е забележана само во концентрации приближно 5 до 50 пати повисоки од оние забележани во дозен режим од 300 до 800 mg/ден кај луѓето. Врз основа на овие *in vitro* резултати, не е веројатно дека ко-администрацијата на кветиапин со други лекови ќе резултира со клинички значајна инхибиција на метаболизмот на другиот лек посредуван од цитохром P450. Од студиите кај животни произлегува дека кветиапин може да ги индуцира цитохром P450 ензимите. Во една специфична студија за интеракција кај психотични пациенти, сепак не е пронајдено зголемување на активноста на цитохром P450 по администрацијата на кветиапин.

Елиминација

Полуживотот на елиминација на кветиапин и норкветиапин изнесува приближно 7 и 12 часа, соодветно. Просечната моларна доза на слободен кветиапин и на активниот метаболит во човечката плазма норкветиапин која се излачува во урината е <5%.

Посебни популации

Пол

Кинетиката на кветиапин не се разликува помеѓу мажите и жените.

Постари лица

Средниот клиренс на кветиапин кај постарите лица е за приближно 30 до 50% помал од оној кај возрасните на возраст од 18 до 65 години.

Ренално нарушување

Средниот плазматски клиренс на кветиапин е намален за приближно 25% кај пациентите со тешко ренално нарушување (креатинин клиренс помал од 30 ml/min/1.73 m²), но индивидуалните вредности на клиренсот се во рамките на опсегот кај нормалните испитаници.

Хепатално нарушување

Средниот плазматски клиренс на кветиапин е намален за приближно 25% кај лицата со постоечко нарушување на црниот дроб (стабилна алкохолна цироза). Поради тоа што кветиапин се метаболизира во црниот дроб, се очекуваат покачени плазматски нивоа кај популацијата со хепатално нарушување. Кај овие пациенти може да биде неопходно прилагодување на дозата (погледнете во точка 4.2).

Педијатриска популација

Фармакокинетските податоци се земени од 9 деца на возраст од 10-12 години и 12 адолесценти, кои биле на стабилна терапија со 400 mg кветиапин два пати на ден. Во стабилна состојба, нормалните плазматски нивоа на матичното соединение, кветиапин, кај деца и адолесценти (на возраст од 10-17 години) во принцип се слични на оние кај возрасните, иако C_{max} кај децата била на горните граници од опсегот забележан кај возрасните. AUC и C_{max} на активниот метаболит, норкветиапин, биле повисоки, за приближно 62% и 49% кај децата (10-12 години) соодветно, и за 28% и 14% кај адолесцентите (13-17 години) соодветно, во споредба со возрасните.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Немало докази за генотоксичност во серијата на *in vitro* и *in vivo* студии за генотоксичност. Кај лабораториските животни при клинички значајни нивоа на изложеност биле забележани следните отстапувања, кои се уште не се потврдени во долгорочни клинички истражувања:

Кај стаорци, забележано е пигментно таложение во штитната жлезда; кај мајмуните *cinomolgus* забележани се хипертрофија на тироидните фоликуларни клетки, намалување на плазматските нивоа на T₃, намалена концентрација на хемоглобин и намалувањето на бројот на црвени и бели



крвни клетки; и кај кучињата забележана е заматена лека и катаракта. (За катаракта/заматена лека погледни во точка 5.1).

Во студијата за ембриофетална токсичност кај зајаци, зголемена е феталната инциденца на карпална/тарзална флексура. Ова дејство се појавило во присуство на попратни дејства кај мајката како што се редуцирано зголемување на телесната тежина. Овие дејства биле забележани на ниво на изложеност на мајката кое било слично или малку повисоко од она при максималните терапевтски дози кај луѓето. Значењето на ова откритие за луѓето не е познато.

Во една студија за плодноста кај стаорци, биле забележани маргинално намалување на плодноста кај мажите и лажна бременост, подолги периоди на бременост, зголемен прекоитален интервал и намалување на стапката на бременост. Овие дејства се поврзани со покачените нивоа на пролактин и не се директно релевантни за луѓето, поради разликите во хормоналната контрола на репродукцијата помеѓу видовите.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

лактоза монохидрат
калциум хидроген фосфат, дихидрат
микрокристална целулоза
повидон
натриум скроб гликолат (тип А)
магнезиум стеарат

Филм-обвивка на таблетата

хипромелоза
титаниум диоксид (E171)
макрогол
жолт железо оксид (E172) - само во таблетите од 25 mg и 100 mg
црвен железо оксид (E172) - само во таблетите од 25mg

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години

6.4 Начин на чување

Лекот не бара посебни услови на чување.

6.5 Пакување

Блистер пакување (PVC/Al-фолија): 60 филм-обложени таблети (6 блистер пакувања со 10 таблети), во пакување.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалната регулатива

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република
Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

25 mg:

100 mg:

150 mg:

200 mg:

300 mg:

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на прво решение: 20.10.2008

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2018

