

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ**1. ИМЕ НА ЛЕКОТ**

Кветиапин ПхармаС 25 mg филм-обложени таблети

Кветиапин ПхармаС 100 mg филм-обложени таблети

Кветиапин ПхармаС 200 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 25 mg, 100 mg, 200 mg или 300 mg кветиапин во облик на кветиапин фумарат.

Помошни супстанции:

Лактоза хидрат

За целосен список на помошните супстанции види поглавје 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Кветиапин ПхармаС 25 mg филм-обложена таблета

Бела до скоро бела, округла, биконвексна филм-обложена таблета со втиснат знак “Е” на едната страна и “201” на другата страна од таблетата.

Кветиапин ПхармаС 100 mg филм-обложена таблета

Бела до скоро бела, округла, биконвексна филм-обложена таблета со втиснат знак “Е 202” на едната страна од таблетата.

Кветиапин ПхармаС 200 mg филм-обложена таблета

Розе, округла, биконвексна филм-обложена таблета со втиснат знак “Е 204” на едната страна од таблетата.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**4.1. Терапевтски индикации**

Кветиапин е индициран за:

- лекување на шизофренија
- лекување на манични епизоди асоцирани со биполарно растројство
- лекување на тешки депресивни епизоди асоцирани со биполарно растројство



- превенција на повторна појава на манични, депресивни или мешани епизоди асоцирани со биполарно растројство кај болните кои добро реагирале на лекувањето со кветиапин

4.2. Дозирање и начин на употреба

Возрасни

Лекување на шизофренија

Кветиапин се зема два пати дневно, со или без храна. Вкупната дневна доза за првите четири дена изнесува: 50 mg (првиот ден), 100 mg (вториот ден), 200 mg (третиот ден) и 300 mg (четвртиот ден).

Од четвртиот ден па натаму, дозата треба да се титрира до вообичаена ефикасна доза од 300 до 450 mg/дневно. Во зависност од клиничкиот одговор и подносливоста кај секој пациент поединечно, дозите може да се прилагодуваат во интервал од 150 до 750 mg/дневно.

Лекување на манични епизоди асоцирани со биполарно растројство

Кветиапин се зема два пати дневно, со или без храна. Вкупната дневна доза, во случај кога е единствен лек или како дополнителна терапија со друг стабилизатор на расположението, за првите четири дена изнесува: 100 mg (првиот ден), 200 mg (вториот ден), 300 mg (третиот ден) и 400 mg (четвртиот ден). Натамошни прилагодувања на дозата, максимално до 800 mg/дневно, до шестиот ден, треба да бидат во интервали од не повеќе од 200 mg дневно.

Во зависност од клиничкиот одговор и од подносливоста кај секој пациент поединечно, дозите може да се прилагодуваат во интервал од 200 до 800 mg/дневно. Вообичаена ефикасна доза е од 400 до 800 mg/дневно.

Лекување на тешки депресивни епизоди асоцирани со биполарно растројство

Кветиапин се зема еднаш дневно, навечер пред спиење. Вкупната дневна доза за првите четири дена изнесува 50 mg (првиот ден), 100 mg (вториот ден), 200 mg (третиот ден) и 300 mg (четвртиот ден). Вообичаена ефикасна доза е 300 mg. Во зависност од клиничкиот одговор кај секој пациент поединечно, дозата може да се прилагоди до вкупно 600 mg дневно. Во клиничките студии не е забележан значаен бенефит од примената на 600 mg во споредба со 300 mg кветиапин дневно. Кај некои пациенти е потребна доза од 600 mg дневно. Клиничките студии покажале дека кај опасност од појава на толеранција кон лекувањето, кај некои пациенти, треба да се разгледа можноста од намалување на дозата на 200 mg. Лекувањето на депресивните епизоди асоцирани со биполарно растројство, треба да ги определи лекар кој е искусен во лекувањето на биполарните растројства.



Превенција од повторна појава на манични, депресивни или мешани епизоди асоцирани со биполарни растројства

Кај пациентите кои поволно реагирале на третманот со кветиапин при третман на биполарно нарушување во акутна фаза, истиот треба да се продолжи со примена на истата доза. Во зависност од клиничкиот одговор кај секој пациент поединечно, дозата може да се прилагоди во опсег од 300 до 800 mg два пати дневно. Важно е да се нагласи дека се применува најниската ефикасна доза како терапија на одржување.

Посебни групи на пациенти

Повозрасни пациенти

Како и кај другите антипсихотици, кај повозрасни пациенти, кветиапинот треба претпазливо да се употребува особено на почетокот на терапијата. Кај повозрасните особи лекувањето треба да започне со доза од 25 mg дневно. Секој ден дозата треба да се зголемува за 25 до 50 mg, се до постигнување на ефикасна доза, која вообичаено е помала отколку кај помладите пациенти.

Кај пациентите со депресивни епизоди асоцирани со биполарни растројства, кои се постари од 65 години, ефикасноста и сигурноста на примена на кветиапин не е докажана.

Деца и адолесценти

Не се препорачува примена на кветиапин кај деца и адолесценти помлади од 18 години поради недостапни податоци за таа возрасна популација. Достапните податоци од плацебо-контролираните клинички студии прикажани се во поглавјата 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Ренални нарушувања

Нема потреба за прилагодување на дозата кај пациенти со ренални нарушувања.

Хепатални нарушувања

Кветиапинот се метаболизира во црниот дроб, па затоа лекот треба претпазливо да се употребува кај пациенти со хепатални нарушувања, особено на почетокот на терапијата. Почетна доза кај пациенти со хепатални нарушувања е 25 mg дневно. Во зависност од клиничкиот одговор и толерабилноста кај секој пациент поединечно, дозата треба да се зголемува дневно, во интервал од 25 до 50 mg дневно, па се до постигнување на ефикасната доза.

4.3. Контраиндикации

Кветиапин е контраиндициран кај пациентите кои се пречувствителни на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции.

Исто така контраиндицирана е истовремена администрација на кветиапин со инхибитори на цитохром P450 3A4, како што се инхибитори на HIV-протеаза, антифунгални азоли, еритромицин, кларитромицин и нефазодон (видете поглавје 4.5).



4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Деца и адолесценти (10 до 17 години)

Не се препорачува примена на кветиапин кај деца и адолесценти помлади од 18 години поради недостиг на сознанија кои би ја поткрепиле примената на лекот кај овие популациони групи. Во изведените клинички испитувања е утврдено дека кај овие популациони групи појавата на несакани дејства е со повисока зачестеност во споредба со возрасната популација (зголемен апетит, покачено ниво на пролактин во серум и екстрапирамидални симптоми) (видете поглавје 4.8) и едно несакано дејство кое не е забележано кај возрасната популација (покачен крвен притисок). Исто така кај децата и помладите лица забележани се промени во функционалните тестови на тироидната жлезда.

Долготрајни студии за утврдување на влијанието во поглед на процесите на растење и созревање не се изведени во должина од над 26 седмици. Не се познати долготрајните импликации врз когнитивните и бихејворијалните развојни аспекти.

Во плацебо- контролираните клинички испитувања изведени кај деца и адолесценти со шизофренија и биполарна манија резултирала со зголемена инциденца на екстрапирамидални симптоми кај кветиапин во споредба со плацебото (видете поглавје 4.8).

Суицид/суицидални мисли или клиничко влошување

Депресијата при биполарното нарушување е поврзана со покачен ризик од појава на суицидални идеи, самоповредување или самоубиство. Ризикот постои се до моментот на постигнување на значителна ремисија. Со оглед на тоа дека до подобрување може да не дојде во тек на првите неколку недели или повеќе од почетокот на терапијата, пациентите треба да се следат внимателно се до појавата на знаците на подобрување.

Треба да се нагласи дека според клиничкото испитување ризикот од самоубиство може да се зголеми во раните почетни стадиуми на подобрувањето. Во клиничките студии кај пациенти со големи епизоди на депресија со биполарно нарушување бил забележан зголемен ризик од појава на настани како последица на самоубиствените намери кај млади пациенти (под 25 години) кои биле третирани со кветиапин наспроти пациентите третирани со плацебо (3% наспроти 0%).

Сомноленција

Терапијата со кветиапин е асоцирана со појава на поспаност и сродни симптоми, како што е седација (видете поглавје 4.8). Во клиничките студии за терапија на пациенти со биполарна депресија, почетокот бил обично првите 3 дена од терапијата и бил главно лесен до умерен интензитет. Кај пациентите со биполарна депресија кои имаат сомноленција од тежок степен може да се јави потреба од следење во период од најмалку 2 седмици од почетокот на сомноленцијата, или се додека симптомите не се подобрат, а во крајна линија треба да се земе во предвид и потреба од прекин на терапијата со лекот.



Кардиоваскуларни заболувања

Лекот кветиапин треба претпазливо да се употребува кај пациенти со дијагностицирани кардиоваскуларни и цереброваскуларни заболувања, како и други состојби кои влијаат хипотензивно.

Кветиапинот може да предизвика ортостатска хипотензија, особено на почетокот на терапијата. Тој ефект почесто се појавува кај постарите отколку кај помладите пациенти. Ако тоа се случи, потребно е да се земе во предвид намалување на дозата или постепено титрирање на дозата.

Епилептички напади

За време на контролираните клинички испитувања не е забележана разлика во инциденцата на појава на напади кај пациентите третирани со кветиапин или плацебо. Но, како и при употреба на другите антипсихотици, се препорачува претпазливост при лекување на пациентите кои имаат историја на напади (видете поглавје 4.8).

Екстрапирамидални симптоми

За време на контролираните клинички испитувања, кај возрасните пациенти третирани со кветиапин поради тешки депресивни епизоди поврзани со биполарно растројство, инциденцата на појава на екстрапирамидалните симптоми била поголема во однос на пациентите кои биле третирани со плацебо (видете поглавје 4.8).

Тардивна дискинезија

Како и при употреба на други антипсихотици, можна е појава на тардивна дискинезија при лекување со кветиапин. Доколку се појават знаци и симптоми на тардивна дискинезија, треба да се земе во предвид намалување на дозата или прекин на терапијата со кветиапин. Симптомите на тардивна дискинезија може да се влошат или засилат по прекин на лекувањето (видете поглавје 4.8)

Невролептичен малиген симптом

Невролептичниот малиген синдром е состојба поврзана со третманот со антипсихотици, вклучувајќи го и кветиапинот (видете поглавје 4.8). Клиничките манифестации вклучуваат хипертермија, променет ментален статус, мускулна ригидност, автономна нестабилност и зголемени вредности на креатин фосфокиназа. Во таков случај, треба да се прекине терапијата со кветиапин и да се започне со соодветен медицински третман.

Тешка неутропенија

Тешка неутропенија (број на неутрофили $< 0,5 \times 10^9 / L$) е пријавена во многу мал број случаи во клиничките студии со кветиапин. Најголем број од случаите на тешка неутропенија се забележани по неколку месеци од почетокот на терапијата. Не е забележана дозна зависност.

Во тек на пост-маркетиншкото искуство, забележана е нормализација на леукопенијата и неутропенијата по прекинет на терапијата со кветиапин. За можни ризик фактори за појава на неутропенија се сметаат постоењето на низок број на леукоцити и претходни анамnestички податоци за постоење на неутропенија предизвикана од лекови.

Примената на кветиапин треба да се прекине кај пациенти со број на неутрофили $< 1,0 \times 10^9 / L$. Кај пациентите теба да се следи појавата на знаци и симптоми на инфекција и



промена на бројот на неутрофили (се додека не надминат $1.5 \times 10^9/L$). (видете поглавје 5.1).

Интеракции

Видете и поглавје 4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции
Истовремена употреба на кветиапин со силни индуктори на хепаталните ензими, како што се карбамазепин или фенитоин, ја намалува концентрацијата на кветиапинот во плазмата, што може да има влијание врз ефикасноста на терапијата со кветиапин. Кај пациентите кои земаат лекови, индуктори на хепаталните ензими, терапијата со кветиапин треба да се започне само доколку се процени користа од терапијата во однос на ризикот од прекин на терапијата. Многу е важно, промените кои се однесуваат на терапијата со лекови – индуктори на хепаталните ензими да се прават постепено. Ако е потребно, индукторите на хепатални ензими треба да се заменат со некој не-индуцирачки агенс (на пример натриум валпроат).

Хипергликемија

За време на терапијата со кветиапин, во многу ретки случаи забележана е хипергликемија или егзацербација на веќе постоечки дијабет. Кај пациенти со дијабет и кај оние кај кои постојат ризик фактори за развој на дијабет, се препорачува соодветен клинички мониторинг (видете поглавје 4.8).

Липиди

Пораст на триглицеридите, ЛДЛ и вкупниот холестерол е забележан во изведени клинички студии со кветиапин (видете поглавје 4.8). Промените во липидниот статус треба да се лекуваат во согласност со клиничката пракса.

Продолжување на QT интервалот

За време на клиничките студии и употребата на кветиапинот во согласност со Збирните карактеристики на производот, не е забележана пролонгација на апсолутните QT-интервали. Сепак, продолжување на QT интервалот е забележано по предозирање со лекот (видете поглавје 4.9). Како и со другите антипсихотици, кветиапинот треба со претпазливост да се препишува кај пациенти со кардиоваскуларни болести или кај пациенти со анамнеза на продолжување на QT интервалот. Исто така треба со претпазливост да се препишува во комбинација со лекови за кои се знае дека го продолжуваат QT интервалот и при истовремена употреба на невroleптици. Особена претпазливост е потребна кај повозрасните пациенти, кај пациентите со конгенитална пролонгираност на QT интервалот, како и со конгестивна срцева слабост, со срцева хипертрофија, со хипокалемија и со хипомагнезимија.

Прекин на терапијата

Симптоми на акутно прекинување на терапијата со лекот како што се несоница, наузеа, главоболка, дијареа, повраќање, гадење и вознемиреност се опишани по моментално нагло прекинување на кветиапин. Исто така е можна повторна појава психотични симптоми како и акатизија, дистонија или дискинезија. Се препорачува постепено прекинување на терапијата со лекот во период од најмалку една до две седмици (видете поглавје 4.8).

Повозрасни лица со психози предизвикани од деменција

Примената на кветиапин не е оправдана во терапијата на психози предизвикани од деменција.



За околу три пати е зголемен ризикот од цереброваскуларни несакани дејства во рандомизирани студии контролирани со плацебо кај популација со деменција подложена на терапија со некои атипични антипсихотици.

Механизмот на појава на овој зголемен ризик не е познат. Зголемениот ризик не може да се исклучи за примена на други антипсихотици или за друга популација на пациенти. Кветиапинот треба да се употребува со внимание кај пациенти со ризик фактори на мозочен удар.

Во мета анализа на атипични антипсихотици, пријавено е дека старите пациенти со психози предизвикани од деменција се подложени на зголемен ризик од смрт во споредба со плацебо. Меѓутоа, во две контролирани студии на кветиапин во траење од 10 седмици кај идентична популација пациенти ($n=710$; средна возраст: 83 години; интервал на старост: 56-99 години), инциденцата на смртност кај пациентите подложени на терапија со кветиапин изнесува 5,5% во однос на 3,2% во плацебо групата. Пациентите во овие студии како причина за смрт имале поголем број фактори кои се во согласност со очекувањата за оваа популација. Овие податоци не покажуваат причинска поврзаност меѓу терапијата со кветиапин и смртта кај стари пациенти со деменција.

Влијание на хепарот

Доколку се појави жолтица, лекувањето со кветиапин треба да се прекине.

Дисфагија

При примена на кветиапин забележана е појава на отежнато голтање и аспирација. И покрај тоа што причинската врска помеѓу аспирациската пневмонија и примената на кветиапин не е докажана, кветиапин треба да се применува со претпазливост кај пациенти со ризик за развој на аспирациона пневмонија.

Венски тромбоемболизам

Пријавени се случаи на венски тромбоемболизам при терапија со антипсихотични лекови. Со оглед на фактот дека пациентите кои се третираат со антипсихотици секогаш имаат одредени ризик фактори за развој на тромбоемболија пожелно е пред почетокот на терапијата со кветиапин да се утврдат соодветните ризик фактори и да се превземат соодветни превентивни мерки.

Други информации

Податоците за истовремена примена на кветиапин со дивалпрокс или литиум кај акутни епизоди на манија со умерен до тежок интензитет се ограничени; сепак комбинирана терапија добро се поднесува (видете поглавје 4.8 и 5.1). Податоците покажуваат дополнителен ефект во третата седмица од почетокот на терапијата.

Лактоза

Лекот Кветиапин ПхармаС содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни нарушувања поради кои не поднесуваат галактоза, или со Ларп лактаза дефицит или глюкозно-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракции



Поради влијанието на кветиапинот на централниот нервен систем, треба претпазливо да се употребува во комбинација со други лекови со централно дејство и со алкохол.

Цитохром P450 (CYP) 3A4 ензим

Цитохром P450 (CYP) 3A4 ензимската фракција е одговорна за метаболизмот на кветиапин. Во студија со здрави доброволци, истовремената администрација на кветиапин (во доза од 25 mg) и кетоназол (CYP 3A4 инхибитор) резултирала со 5-8 пати зголемување на AUC нивото на кветиапинот. Според тоа, истовремена употреба на кветиапин со CYP 3A4 инхибитори е контраиндицирана. Исто така, не се препорачува земање на кветиапин со сок од грејпфрут.

Антипирин (феназон)

Кветиапин не ги индуцира хепаталните ензими вклучени во метаболизмот на антипирин (феназон).

Карбамазепин

За време на фармакокинетска студија со примена на повеќекратни дози забележано е дека при истовремена администрација на карбамазепин (индуктор на хепатални ензими) и на кветиапин значително се зголемува клиренсот на кветиапинот. Зголемениот клиренс ги намалува системските вредности на кветиапинот (мерено преку AUC) во просек за 13%, во однос кога кветиапинот би бил администриран како монотерапија, и покрај тоа што кај некои пациенти е измерена значително поголема разлика. Како последица на оваа интеракција, може да дојде до пониски плазматски концентрации, што има влијание на ефикасноста на третманот со кветиапин.

Фенитоин

Истовремена администрација на кветиапин со фенитоин (индуктор на микрозомалните ензими) исто така може да доведе до зголемување на клиренсот на кветиапинот во просек за 450%.

Кај пациенти кои земаат индуктори на хепатални ензими, терапијата со кветиапин треба да се започне само откако ќе се процени ползата од терапијата со лекот кветиапин наспроти ризикот од прекин на терапијата со некој од индукторите на хепатални ензими. Многу е важно постепено да се прават промените во однос на терапијата со некој индуктор на хепатални ензими и ако е неопходно, тој може да се замени со некој индуцирачки агенс како што е натриум валпроат (видете поглавје 4.4).

Имипрамин и флуоксетин

Фармакокинетските својства на кветиапинот не се менуваат значително при истовремена администрација со антидепресивите имипрамин (познат CYP 2D6 инхибитор) или флуоксетин (познат CYP 3A4 и CYP 2D6 инхибитор).



Рисперидон, халоперидол и тиоридазин

Исто така фармакокинетските својства на кветиапинот не се менуваат значително при истовремена администрација со антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Сепак, истовремената примена на кветиапин и на тиоридазин го зголемува клиренсот на кветиапинот за просечно 70%.

Циметидин

Фармакокинетските својства на кветиапинот се непроменети при истовремена администрација со циметидин (познат како инхибитор на ензимот P450).

Литиум

Фармакокинетските својства на литиумот се непроменети при истовремена примена со кветиапин.

Натриум валпроат

Фармакокинетските својства на натриум валпроат и кветиапин се непроменети во клинички значителен опсег кога истовремено се применуваат.

Кардиоваскуларни лекови

Не се изведени студии за утврдување на интеракциите со кардиоваскуларните лекови.

Лекови кои го продолжуваат QT интервалот

Треба да се внимава во случаи кога кветиапин се употребува истовремено со медицински препарати за кои е познато дека предизвикуваат промени на рамнотежата на електролитите или пораст на QT интервалот.

4.6. Бременост и доене*Бременост*

Безбедноста и ефикасноста на кветиапинот за време на бременоста не се утврдени.

Изведните студии со животни не укажуваат на постоење на ризик од штетни ефекти. Не се испитувани можни влијанија врз очите на фетусот. Затоа, лекот кветиапин може да се употребува за време на бременоста само кога ползата од терапијата е поголема од потенцијалниот ризик за плодот.

Кај новороденчињата, чии мајки за време на бременоста биле лекувани со кветиапин, забележани се апстиненциски симптоми.

Доење

Не е познат степенот до кој кветиапинот се излачува во млекото. Според тоа, се препорачува мајките да го прекинат доењето додека се на терапија со кветиапин.

4.7. Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Дејството на кветиапинот првенствено се забележува на централниот нервен систем, па затоа може да влијае врз активностите кои бараат ментална подготвеност. Пациентите



треба да избегнуваат возење и управување со машини се доека не се утврди нивната индивидуална подносливост на дејството на лекот.

4.8. Несакани дејства

Најчести несакани дејства на кветиапинот се: поспаност, вртоглавица, сува уста, блага астенија, констипација, тахикардија, ортостатска хипотензија и диспепсија.

Како и кај другите антипсихотици, при употреба на кветиапинот може да дојде до зголемување на телесната тежина, синкопа, невролептичен малиген синдром, леукопенија, неутропенија и периферни едеми.

Инциденцата на несакани дејства е прикажана на следниот начин: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), повремени ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), многу ретки ($< 1/10000$), непознато.

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Чести:	леукопенија ¹
Повремени:	еозинофилија, тромбоцитопенија
Непознато:	неутропенија ¹

Нарушувања на имуниот систем

Повремени:	пречувствителност
Многу ретки:	анафилактичка реакција ⁶

Нарушувања на ендокриниот систем

Чести:	хиперпролактинемија ¹⁶
--------	-----------------------------------

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Чести:	зголемен апетит
Многу ретки:	диабетес мелитус ^{1,5,6}

Психијатриски нарушувања

Чести:	неообичаени сонови и ноќни кошмари
--------	------------------------------------

Нарушувања на нервниот систем

Многу чести:	вртоглавица ^{4,17} , поспаност ^{2,17} , главоболка
Чести:	синкопа ^{4,17} , екстрапирамидални симптоми, дизартрија
Повремени:	епилептички напади ¹ , синдром на немирни нозе, тардивна дискинезија ¹

Срцеви нарушувања

Чести:	тахикардија ⁴
--------	--------------------------



Нарушувања на окото

Чести: замаглен вид

Васкуларни нарушувања

Чести: ортостатска хипотензија^{4,17}

Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања

Чести: ринитис

Гастроинтестинални нарушувања

Многу чести: сува уста

Чести: констипација, диспепсија

Повремени: дифагија⁸

Хепатобилијарни нарушувања

Ретки: жолтица⁶

Многу ретки: хепатитис⁶

Нарушувања на кожата и субкутаното ткиво

Многу ретки: ангиоедем⁶,
Stevens-Johnson синдром⁶

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите

Ретки: пријапизам, галактореа

Општи нарушувања и нарушувања на местото на администрација

Многу чести: симптоми поради прекин на терапијата^{1,10}

Чести: блага астенија, периферен едем, раздразливост

Ретки: невролептичен малиген синдром¹

Лабораториски испитувања

Многу чести: зголемени вредности на серумските триглицериди¹¹,
Зголемено ниво на вкупниот холестерол (претежно ЛДЛ холестерол)¹²,
Намалени вредности на HDL холестеролот¹⁸,
Зголемување на телесната тежина⁹
Чести: зголемување на серумските трансаминази (ALT, AST)



	Намалување на бројот на неутрофили,
	Зголемување на нивото на гликоза во крвта до хипергликемиски вредности ⁷
<i>Повремени:</i>	зголемување на концентрацијата на гама-GT ³ ,
	Намалување на бројот на тромбоцити ¹⁴
<i>Ретки:</i>	зголемена вредност на серумскиот креатин фосфокиназа ¹⁵ ,
	Венски тромбоемболизам ¹

¹ Видете поглавје 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

² Сомноленција може да се јави особено за време на првите две недели од терапијата и вообичаено се повлекува при континуирана администрација на кветиапин

³ Асимптоматско покачување на серумските трансаминази (ALT, AST) или на гама-GT било забележано кај некои пациенти кои биле третирани со кветиапин.

⁴ Како и при примена на другите антипсихотици со блокада на алфа₁ адренергична активност, можна е појава на ортостатска хипотензија поврзана со замореност, тахикардија и кај некои пациенти синкопа, особено во тек на иницијалниот период на титрација на лекот (видете поглавје 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост)

⁵ Во многу ретки случаи забележана е хипергликемија или егзацербација на дијабетес

⁶ Пресметувањето на инциденцата на несакани дејства е направено врз основа на пост-маркетиншките искуства

⁷ Ниво на гликемија на гладно >126 mg/dL (>7,0 mmol/L), или по оброк > 200 mg/dL (> 11,1 mmol/L) најмалку во еден наврат

⁸ Само во изведените клинички студии кветиапин во споредба со плацебо било забележано покачување на појавата на дисфагија која била забележана единствено во клиничките испитувања на биполарна депресија

⁹ Базирано на > 7% покачување на телесната тежина во однос на почетните вредности, се појавува претежно во тек на раните фази од третманот.

¹⁰ Во акутните плацебо-контролирани клинички испитувања, во кои кветиапинот е употребен како монотерапија, биле утврдени следните симптоми кои биле причина за прекин на третманот: несоница, наузеа, главоболка, дијареа, повраќање, поспаност и иритабилност. Инциденцата на овие несакани дејства се намалила значително по 1 седмица од прекилот на третманот.

¹¹ Барем еднаш измерена вредност на триглицериди ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) кај папациенти постари од 18 години или ≥ 150 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) кај пациенти помлади од 18 години.



¹² Барем еднаш измерена вредност на холестерол ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) кај пациенти постари од 18 години или ≥ 200 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) кај пациенти помлади од 18 години. Покачување на вредноста на LDL холестеролот ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) многу често се среќава. Средната вредност кај пациентите каде што се забележува покачувањето изнесувала 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L)

¹³ Видете го текстот подолу

¹⁴ Барем еднаш измерена вредност на тромбоцити $\leq 100 \times 10^9$ /L.

¹⁵ Врз основа на сознанијата добиени од клиничките испитувања за тоа дека кретаинин фосфокиназата не е поврзана со невролептичен малиген синдром.

¹⁶ Нивото на пролактин (пациенти постари од 18 години): > 20 μ g/dL ($> 869,56$ pmol/L) кај мажи; > 30 μ g/L ($> 1304,34$ pmol/L) кај жени во било кој момент.

¹⁷ Може да доведе до падови

¹⁸ HDL холестеролот < 40 mg/dL ($< 1,025$ mmol/L) кај мажи; < 50 mg/dL ($< 1,282$ mmol/L) кај жени во било кој момент.

При употреба на невролептици пријавени се случаи на продолжување на QT интервалот, вентрикуларна аритмија, моментна неразјаснета смрт, акутен застој на срцевата работа и аритмии познати под името “torsades de pointes” и се сметаат за својствени на ефекти за оваа група лекови (видете поглавје 4.4).

Во изведените краткотрајни клинички студии контролирани со плацебо кај пациенти со биполарна депресија била забележана инциденца на екстрапирамидални симптоми од 8,9 % за кветиапин во споредба со 3,8 % за плацебо, иако инциденцата на пооделни несакани дејства е главно ниска и не надминала 4 % кај било која тераписка група.

Исто така при изведба на краткотрајни клинички студии контролирани со плацебо кај пациенти со шизофренија и биполарна манија била забележана инциденца на екстрапирамидални симптоми слични на плацебото (шизофренија: 7,8 % за кветиапин и 8,0 % за плацебо; биполарна манија: 11,2 % за кветиапин и 11,4 % за плацебо).

Терапијата со кветиапин може да биде поврзана со мали дозно-зависни намалувања на нивоата на тироидните хормони, особено на вкупните нивоа на T_4 и на слободните T_4 . Намалувањето на вкупните нивоа на T_4 и на слободните T_4 е максимално во првите две до четири недели од терапијата, без натамошно намалување при продолжување на терапијата. Мали намалувања на вкупниот T_3 и повратниот T_3 се забележани само при примена на повисоки дози. Нивото на тиротропинот (тироид-стимулирачки хормон, TBG) било непроменето, без зголемување на тиротропинот (тироид-стимулирачки хормон, TSH). Кветиапинот не предизвикува клинички значаен хипотиреоидизам.



Деца и адолесценти (10-17 години)

Појавата на истите горенаведени дејства треба да се земе во предвид и при примена на лекот кај децата и адолесцентите. Подолу се наведени несаканите дејства кои почесто се јавуваат кај децата и адолесцентите (10 до 17 години) отколку кај возрасните или оние кои не се забележани кај возрасните.

Честотата на појавата на несакани дејства е рангирана на следниот начин: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), повремени ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$) и многу ретки ($< 1/10\,000$).

Метаболни и нутритивни нарушувања

Многу чести: зголемен апетит

Лабораториски испитувања

Многу чести: зголемени вредности на пролактин¹,
Зголемен крвен притисок²

Нарушување на нервниот систем

Многу чести: екстрапирамидални симптоми³

Општи нарушувања и нарушувања на местото на администрација

Чести: иритабилност⁴

¹ Нивото на пролактин (пациенти помали од 18 години): $> 20 \mu\text{g/L}$ ($> 869,56 \text{ pmol/L}$) кај момчиња; $> 26 \mu\text{g/L}$ ($> 1130,428 \text{ pmol/L}$) кај девојки во било кој момент. Помалку од 1% од пациентите имале покачени вредности на пролактин $> 100 \mu\text{g/L}$

² Врз основа на зголемување на вредноста $> 20 \text{ mmHg}$ за систолен или $> 10 \text{ mmHg}$ за дијастолен крвен притисок во две краткотрајни (3 - 6 недели) плацебо контролирани испитувања кај деца и адолесценти

³ Видете поглавје 5.1

⁴ Зачестеноста на иритабилноста е слична како кај возрасните пациенти лекувани со кветиапин, но нејзиното клиничко значење се разликува кај децата и адолесцентите.

4.9. ПредозирањеСимптоми

Пријавен е смртен случај во клиничките студии како последица на акутно предозирање со 13.6 g, а слични искуства се забележани и по пуштањето на лекот во промет, кои се однесуваат исклучително на внес на кветиапин во доза од само 36 g. Исто така забележан е случај на преживување при акутно предозирање со примена на дози од 30 g.



По ставањето на лекот во промет, забележани се многу ретки случаи на предозирање со кветиапин кои резултирале со смртен исход или кома или продолжување на QT интервалот.

Вообичаени знаци и симптоми на предозирање се оние кои се јавуваат како последица на потенцирање на фармаколошките ефекти на лекот како што се поспаност, седација, тахикардија и хипотензија.

Пациентите со постоечка тешка кардиоваскуларна болест можат да бидат изложени на зголемен ризик од ефектите на предозирањето (видете поглавје 4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост: кардиоваскуларни заболувања).

Лекување

Не постои специфичен антидот при предозирање со кветиапин. Во случаи на тешка интоксикација, треба да се земе во предвид можноста за вклучување на повеќе лекови и се препорачува интензивна нега: одржување на проодноста на дишните патишта, обезбедување на соодветна оксигенација и вентилација и мониторинг на кардиоваскуларниот систем.

Во случај на предозирање, треба да се земе во предвид гастрична лаважа ако е можно во текот на еден час од ингестијата на лекот и примена на медицински јаглен.

Се додека пациентот не закрепне, потребно е внимателно следење на неговата состојба.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антипсихотици

АТС код: N 05 A H 04

Механизам на дејство

Кветиапинот е атипичен антипсихотик. Кветиапинот и неговиот активен метаболит, N-деалкил кветиапин, во плазмата се врзуваат за широк спектар на неуротрансмитерски рецептори.

Кветиапин и N-деалкил кветиапин имаат поголем афинитет кон мозочните серотонински (5HT₂) и допаминските D₁- и D₂- рецептори. Бидејќи имаат поизразен афинитет кон серотонинските (5HT₂) рецептори во однос на допаминските D₂ рецептори, се смета дека тоа допринесува за антипсихотичните карактеристики на кветиапинот и нискиот потенцијал за предизвикување на екстрапирамидални несакани ефекти (ЕПС).

Понатаму, N-деалкил кветиапин има висок афинитет за норепинефринскиот носач (NET). Кветиапин и N-деалкил кветиапин исто така имаат висок афинитет кон



хистаминските и адренергичните алфа₁ рецептори, и понизок афинитет за адренергичките алфа₂ и серотонински 5 HT_{1A} рецептори.

Кветиапинот нема значаен афинитет за холинергичните мускарински или бензодиазепинските рецептори.

Фармакодинамски својства

Кветиапинот покажува ефикасност во тестовите за антипсихотичка активност.

Исто така ја блокира активноста на допаминските агонисти, која се определува преку промена во однесувањето или електрофизиолошки, и доведува до зголемување на концентрациите на допаминските метаболити – неврохемиски индекс за блокадата на D₂-рецепторите.

Во предклиничките студии за предвидување на појавата на EPS, утврдено е дека кветиапинот поседува различен профил во споредба со традиционалните антипсихотици. Кветиапинот не ја зголемува осетливоста на допамин D₂-рецепторите дури ни при подолготрајна терапија.

Кветиапинот предизвикува слаба каталепсија во ефикасни допамин D₂-рецепторно блокаторни дози. Кветиапинот има селективно дејство на лимбичкиот систем бидејќи по долготраен третман настанува инхибиција на деполаризација во мезолимбичните, но не и во нигростријалните неурони кои содржат допамин. Кветиапинот предизвикува минимални дистонички промени кај пациентите осетливи на халоперидол или кај нетретирани Cebus мајмуни по краткотраен или долготраен третман.

Резултатите од овие студии предвидуваат дека кветиапинот има многу низок потенцијал за настанување на екстрапирамедални симптоми (EPS). Се претпоставува дека лековите кои имаат низок потенцијал за EPS имаат и помала веројатност за предизвикување на тардивна дискинезија (видете поглавје 4.8 Несакани дејства).

Не е познато во колкава мерка, метаболитот N-деалкил кветиапин, допринесува во фармаколошката активност на кветиапинот, кај луѓето.

Клиничка ефикасност

Резултатите од три плацебо контролирани клинички студии со примена на различни дози на кветиапин кај пациенти со шизофренија не покажале постоење на разлика помеѓу кветиапинот и плацебо во поглед на инциденцата за појава на EPS и/или при истовремена употреба на антихолинергици. Резултатите од плацебо контролираната, клиничка студија со примена на кветиапин во дози од 75 до 750 mg/дневно, не укажуваат на постоење на разлика помеѓу кветиапинот и плацебо во однос на инциденцата за појава на EPS и/или при истовремена употреба на антихолинергици.

Во четири плацебо-контролирани клинички студии изведени со примена на кветиапин во дози од 800 mg/дневно, за третман на умерени или тешки манични епизоди (две дози



кветиапин како монотерапија или коветиапин применет во комбинација со литиум или дивалпроекс), не е утврдена разлика помеѓу групата третирана со кветиапин и плацебо во однос на инциденцата за појава на EPS и/или при истовремена употреба на антихолинергици.

Во клиничките студии со примената на кветиапин забележана е ефикасност во лекувањето на позитивните и негативните симптоми на шизофренија. Во една студија со хлорпромазин и во две студии со халоперидол, кветиапинот покажал слична ефикасност по краткотраен третман.

Кај пациентите со манични епизоди асоцирани со биполарни растројства, кветиапинот покажал ефикасност во намалувањето на маничните симптоми, применет како монотерапија или во комбинација со други лекови. Просечната доза на кветиапин применета во последната седмица од терапијата изнесувала 600 mg/дневно и околу 85% од пациенти кои реагирале на терапијата примале дневни дози од 400 до 800 mg/дневно.

Во дополнителни четири клинички студии со кветиапин, во траење од 8 седмици кај пациенти со депресивни епизоди со умерен до тежок интензитет при биполарни тип I или биполарни тип II нарушувања, 51% од пациентите кои биле лекувани со кветиапин покажале најмалку 50% подобрување мерено према скалата на MADRS во осмата седмица од лекувањето, споредено со 37% од пациентите кои примале плацебо. Значаен антидепресивен ефект е постигнат осмиот ден (првата седмица) од лекувањето. Биле забележани и неколку епизоди на манија предизвикани со лекувањето со кветиапин, споредено со плацебо. Во понатамошното лекување (просечно траење на терапијата изнесувала 30 седмици) антидепресивното дејство на кветиапинот било задржано. Кветиапинот го намалил ризикот од повторна појава на манични или депресивни епизоди за 49%. Кветиапинот се покажал супериорен во споредба со плацебото во лекувањето на анксиозните симптоми поврзани со биполарна депресија, што е докажано со промена на резултатите на HAM-A скалата во осмата седмица од лекувањето.

Во една долготрајна клиничка студија (лекувањето траело до 2 години, со просечна примена на кветиапин 191 ден) кветиапинот покажал супериорно дејство споредено со плацебото во превенција на повторена појава на манични, депресивни или мешани епизоди поврзани со биполарно растројство. Бројот на пациентите со промена на расположението изнесувал 91 (22,5%) во групата која добивала кветиапин, 208 (51,5%) во плацебо групата и 95 (26,1%) во групата која била лекувана со литиум. Резултатите покажале дека замена на терапијата со литиум кај пациентите кои добро реагирале на кветиапин, не е поврзана со продолженото време на повторна појава на симптомите.

Во две клинички испитувања на превенцијата на повторна појава на манични, депресивни или мешани епизоди поврзани со биполарно растројство, кветиапинот во комбинација со стабилизатори на расположението покажал супериорно дејство во продолжување на времето на повторна појава на сите симптоми, споредено со монотерапија на стабилизатори на расположението. Ризикот од повторена појава на



симптомите бил намален за 70%. Кветиапинот бил применуван двапати дневно во вкупна доза од 400-800 mg/дневно, во комбинација со литиум или валпроат.

Во плацебо контролирани клинички студии со примена на монотерапија со кветиапин кај пациенти со почетен број на неутрофили $\geq 1.5 \times 10^9 /L$, била забележана инциденца од најмалку еден случај на број на неутрофили $< 1.5 \times 10^9 /L$, 1,72% кај пациенти подложени на терапија со кветиапин во споредба со 0,73% кај пациенти третирани со плацебо. Кај сите клинички студии (плацебо контролирани, отворени испитувања, испитувања со споредба со активен лек: кај пациенти со почетен број на неутрофили $\geq 1.5 \times 10^9 /L$), инциденца од најмалку еден случај на број на неутрофили од $< 0,5 \times 10^9 /L$ изнесувала 0,21% кај пациенти подложени на терапија со кветиапин и 0% кај пациенти третирани со плацебо, а инциденцата од $\geq 0,5 - < 1.0 \times 10^9 /L$ изнесувала 0,75% кај пациенти подложени на терапија со кветиапин и 0,11 % кај пациенти третирани со плацебо.

Деца и адолесценти (10 до 17 години)

Ефикасноста и сигурноста на кветиапин била испитувана во плацебо-контролирана студија во траење од три недели во терапија на манија (n=284 пациенти на возраст од 10-17 години). Околу 45% од испитаниците имале дијагноза на ADHD. Дополнително, во друга плацебо-контролирана студија во траење од 6 недели биле испитувани ефектите од примената на кветиапин во третман на шизофренија (n=222 пациенти на возраст од 13-17 години). Во двете студии биле исклучени испитаниците кај кои претходно било познато дека се рефрактерни на терапијата со кветиапин. Терапијата со кветиапин била започната со 50 mg/ден, а од вториот ден натаму била зголемена на 100 mg/ден, при што дозата била титрирана до одредена целна доза (манија 400-600 mg/ден, шизофренија 400-800 mg/ден) со примена на инкременти од 100 mg/ден два или три пати на ден.

Во студијата каде што била третирана манија разликата во средната вредност во однос на базната линија во YMRS тоталниот скор (активна терапија минус плацебо) била -5,21 за кветиапин 400 mg/ден и -6,56 за кветиапин 600 mg/ден. Степенот на одговор (YMRS подобрување $\geq 50\%$) бил 64% за кветиапин 400 mg/ден, 58% за 600 mg/ден и 37% кај испитаниците третирани со плацебо.

Во студијата каде што била третирана шизофренијата разликата во средната вредност во однос на базната линија во PANNS тоталниот скор (активна терапија минус плацебо) била -8,16 за кветиапин 400 mg/ден и -9,29 за кветиапин 800 mg/ден. Ниту пониската доза 400 mg/ден ниту повисоката доза 800 mg/ден на кветиапин не покажала супериорни ефекти во споредба со плацебото имајќи го во предвид процентот на испитаници каде што се постигнало задоволително подобрување дефинирано како $\geq 30\%$ намалување во однос на почетната вредност на PANNS тоталниот скор. Примената на повисоки дози во третманот на манијата и шизофренијата резултирале со понизок тераписки одговор.

Не постојат податоци за одржливоста на терапискиот ефект ниту за спречувањето на рекурентноста на овие манијата и шизофренијата во рамките на оваа популација.

Дополнителни податоци за безбедноста на лекот се добиени во 26-неделна отворена студија (n=380 пациенти), со примена на кветиапин во дози од 400 - 800 mg/ден. Била забележана појава на пораст на крвниот притисок кај децата и адолесцентите, зголемен



апетит, екстрапирамидални симптоми и пораст на нивото на пролактинот во серум во поголема мерка во споредба со повозрасната популација (видете поглавја 4.4 и 4.8).

Екстрапирамидални симптоми

Во краткотрајна со плацебо контролирана студија кај адолесценти (на возраст од 13-17 години) со шизофренија лекувани само со кветиапин, севкупната инциденца на екстрапирамидалните симптоми била 12,9% кај третираните со кветиапин и 5,3% кај третираните со плацебо иако инциденцата на несаканите дејства на индивидуална основа (на пр. акатизија, тремор, екстрапирамидални нарушувања, хипокинезија, чувство на замореност, психомоторна хиперактивност, ригидитет на мускулатурата, дискинезија) не надминала 4,1% кај ниту една група.

Во краткотрајна со плацебо контролирана студија со примена на монотерапија со кветиапин кај деца и адолесценти (10-17 години старост) со биполарна манија, севкупната инциденца на екстрапирамидалните симптоми била 3,6% кај третираните со кветиапин и 1,1% кај третираните со плацебо.

Во долготрајна отворена студија изведена на испитаници со шизофренија и биполарна манија севкупната инциденца на екстрапирамидалните симптоми била 10%.

Зголемена телесна тежина

Во краткотрајни студии кај педијатриски пациенти (на возраст од 10-17 години) кај 17% од пациентите третиран со кветиапин и 2,5% од пациентите третиран со плацебо бил забележан пораст $\geq 7\%$ на телесната тежина.

Суицид/суицидални мисли или клиничко влошување

Во краткотрајни со плацебо контролирани студии кај педијатриски пациенти со шизофренија инциденцата на настани поврзани со самоубиствените мисли била 1,4% (2/147) за кветиапин и 1,3% (1/75) за плацебо кај пациенти помлади од 18 години.

Во краткотрајни со плацебо контролирани студии кај педијатриски пациенти со биполарна манија инциденцата на настани поврзани со самоубиствените мисли била 1,0% (2/193) за кветиапин и 0% (0/90) за плацебо кај пациенти помлади од 18 години.

5.2. Фармакокинетски својства

Кветиапинот добро се ресорбира и метаболизира по перорална администрација.

Храната нема значајно влијание на биорасположивоста на кветиапинот.

Околу 83% од кветиапинот се врзува за плазматските протеини.

Моларната концентрација на активниот метаболит N-деалкил кветиапин во рамнотежна состојба изнесува 35% од концентрацијата на кветиапин.

Времето на полуживот на кветиапин и N-деалкил кветиапин изнесува 7 односно 12 часа.



Клиничките испитувања покажале дека ефикасноста на кветиапин е најголема кога се администрира двапати дневно, што е дополнително потврдено со резултатите од испитувањата со позитронска томографија (ПЕТ).

Фармакокинетиката на кветиапин и N-деалкил кветиапин е лиенарна во одобрениот распон на дозирање. Нема разлика во кинетиката на кветиапин помеѓу мажите и жените.

Плазма клиренсот на кветиапин кај постари пациенти е од 30 до 50% понизок отколку оној кај пациентите на возраст од 18 до 65 години.

Плазма клиренсот на кветиапинот кај пациенти кои имаат сериозно оштетување на бубрезите е намален за околу 25% (креатинин клиренс помал од 30 ml/min/1.73 m²), но индивидуалните вредности на клиренсот се движат во границите на нормални вредности. Просечниот моларен удел на слободен кветиапин и активниот хуман метаболит во плазмата, N-деалкил кветиапин излачен во урината изнесува помалку од 5%.

Кветиапинот се метаболизира во црниот дроб. По администрирање на радиоактивен кветиапин помалку од 5% во непроменет облик се излачува преку фецесот и урината. Околу 73% од дозата се илачува преку урината, а 21% преку фецес.

Плазматскиот клиренс на кветиапин се намалува за околу 25% кај лица со хепатални нарушувања (стабилна алкохолна цироза).

Поради тоа што кветиапин се метаболизира во црниот дроб, кај пациенти со хепатално нарушување можат да се очекуваат повисоки концентрации во плазмата, поради што може да постои потреба од прилагодување на дневната доза (видете поглаје 4.2).

Ин витро испитувањата покажаа дека CYP 3A4 е главниот ензим кој е одговорен за метаболизмот на кветиапинот кој е регулиран со цитохром P450. N-деалкил кветиапин воглавно се создава и екскретира преку CYP 3A4.

Кветиапин и некои од неговите метаболити (вклучувајќи го и N-деалкил кветиапин) се слаби инхибитори на хуманиот цитохром P450-комплекс: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 *ин витро*. Инхибиција на CYP ензимот *ин витро* е забележана само во концентрации кои се најмалку 5 до 50 пати повисоки отколку вообичаената ефикасна доза која кај луѓето изнесува од 300 до 800 mg/дневно. Според овие *ин витро* резултати, мала е веројатноста дека истовремено земање на кветиапин со други лекови ќе даде клинички значајна инхибиција на метаболизмот на другиот лек под дејство на цитохром P450. Студиите на животни потврдуваат дека кветиапинот може да ги индуцира цитохром P450 ензимите. Може да се каже дека изведените специфични студии за утврдување на интеракции кај психотични пациенти не покажале зголемување на активноста на цитохром P450 ензимскиот комплекс по апликација на кветиапин.



5.3. Предклинички податоци за сигурноста на примената

Сериите на ин витро и ин vivo мутагени студии не укажуваат на тоа дека кветиапин има генотоксичен потенцијал.

Кај лабораториски животни при клинички значајно ниво на изложеност забележани се следните отстапувања, кои се уште не се потврдени со долготрајни клинички истражувања: кај стаорци забележано е таложење на пигмент во тироидната жлезда; кај супомолгус мајмуни хипертрофија на тироидни фоликуларни клетки, намалување на нивото на T_3 во плазма, намалување на концентрација на хемоглобин и намалување на бројот на црвени и бели крвни клетки; катаракта кај кучиња.

Земајќи ги овие наоди во предвид, бенефитот од терапијата со кветиапин треба да се процени во однос на ризиците за безбедноста на пациентот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на помошни состојки

Кветиапин ПхармаС 25 mg филм-обложени таблети

Таблетно јадро:

Целулоза микрокристална;

Лактоза хидрат;

Натриум скробен гликолат, тип А;

Повидон (К-90);

Магнезиум стеарат;

Силика, колоидна безводна

Филм обвивка:

Опадрај II33G28523 бел;

Хипромелоза 2910 (Е464);

Титан диоксид (Е171);

Лактоза хидрат;

Макрогол 3350;

Триацетин

Кветиапин ПхармаС 100 mg филм-обложени таблети

Таблетно јадро:

Целулоза микрокристална;

Лактоза хидрат;

Натриум скробен гликолат, тип А;

Повидон (К-90);

Магнезиум стеарат;

Силика, колоидна безводна

Филм обвивка:

Опадрај II33G28523 бел;



Хипромелоза 2910 (E464);
Титан диоксид (E171);
Лактоза хидрат;
Макрогол 3350;
Триацетин

Кветиапин ПхармаС 200 mg филм-обложени таблети

Таблетно јадро:

Целулоза микрокристална;
Лактоза хидрат;
Натриум скробен гликолат, тип А;
Повидон (К-90);
Магнезиум стеарат;
Силика, колоидна безводна

Филм обвивка:

Опадрај П33G28523 бел и Опадрај П 33G24283 розе;
Хипромелоза 2910 (E464);
Титан диоксид (E171);
Лактоза хидрат;
Макрогол 3350;
Триацетин
Железен оксид црвен (E172);
Железен оксид жолт (E172)

6.2. Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3. Рок на употреба

60 месеци.

6.4. Начин на чување

Да се чува на температура до 25 °C.

6.5. Пакување и содржина на пакувањето

60 филм-обложени таблети во PVC/PVDC//Al блистер

6.6. Упатство за употреба и ракување и посебни мерки за отстранување на неупотребениот лек или отпадните материјали кои потекнуваат од лекот
Нема посебни препораки.



7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПхармаС Лекови дооел Скопје

Бул. 8-ми Септември бр. 2/2 локал /13 кат 4

1 000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

/

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

/

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

/

