

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Q-PIN / КЈУ-ПИН 25 mg филм-обложени таблети
Q-PIN / КЈУ-ПИН 100 mg филм-обложени таблети
Q-PIN / КЈУ-ПИН 200 mg филм-обложени таблети
quetiapine

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 25, 100 или 200 mg кветиапин во форма на кветиапин фумарат.
Една Q-PIN 25 mg филм-обложена таблета содржи 7,00 mg лактоза монохидрат и 0,003 mg боја sunset yellow (E110).
Една Q-PIN 100 mg филм-обложена таблета содржи 28,00 mg лактоза монохидрат.
Една Q-PIN 200 mg филм-обложена таблета содржи 56,00 mg лактоза монохидрат.

За целосен состав видете поглавје 6. 1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.
Q-PIN 25 mg филм-обложени таблети: тркалезни, биконвексни филм-обложени таблети со боја на праска.
Q-PIN 100 mg филм-обложени таблети: жолти, тркалезни, биконвексни филм-обложени таблети со разделна линија на едната страна. Таблетата може да се раздели на еднакви дози.
Q-PIN 200 mg филм-обложени таблети: бели, тркалезни, биконвексни филм-обложени таблети со разделна линија на едната страна. Таблетата може да се раздели на еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Кветиапинот е индициран за:

- лекување на шизофренија
- лекување на биполарно нарушување:
 - за лекување на умерени до тешки манични епизоди при биполарно нарушување
 - за лекување на големи депресивни епизоди при биполарно нарушување
 - за спречување на повторна појава на манични или депресивни епизоди кај болни со биполарно нарушување, кои претходно одговориле на лекувањето со кветиапин.

4.2. ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање



За секоја индикација постои различен распоред на дозирање. Затоа треба да се обезбеди болните да добијат јасна информација за соодветното дозирање според нивната состојба.
Кветиапинот може да се употребува со храна или без неа.

Возрасни

За лекување на шизофренија

За лекување на шизофренија кветиапинот треба да се зема два пати дневно. Вкупната дневна доза за првите четири дена на лекувањето 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. Зависно од клиничкиот одговор и подносливоста на лекот кај секој болен, дозата може да се приспособи во распон од 150 до 750 mg дневно.

За лекување на умерени до тешки манични епизоди при биполарно нарушување

За лекување на маничните епизоди поврзани со биполарното нарушување, кветиапинот треба да се зема два пати дневно. Вкупната дневна доза за првите четири дена на лекувањето изнесува како што следи: 100 mg (првиот ден), 200 mg (вториот ден), 300 mg (третиот ден) и 400 mg (четвртиот ден). Понатамошно приспособување на дозата од 800 mg до 6. ден треба да се спроведе со зголемувања не поголеми од 200 mg дневно.

Дозата може да се приспособува зависно од клиничкиот одговор на лекувањето и поднесувањето на лекот кај одделен болен, и тоа во распон од 200 до 800 mg дневно. Вообичаената ефикасна доза се движи во распон од 400 до 800 mg дневно.

За лекување на големи депресивни епизоди при биполарно нарушување

Кветиапинот треба да се зема еднаш дневно пред спиење. Вкупната дневна доза за првите четири дена од терапијата изнесува како што следи: 50 mg (првиот ден), 100 mg (вториот ден), 200 mg (третиот ден) и 300 mg (четвртиот ден). Препорачана дневна доза е 300 mg.

Во текот на клиничките испитувања не е забележана дополнителна корист во групата која примала доза од 600 mg во однос на групата која примала доза од 300 mg (видете го поглавјето 5.1). Одделни болни можат да имаат корист од примена доза од 600 mg. Дози поголеми од 300 mg мора да ги пропише лекар со искуство во лекување на биполарни нарушувања. Клиничките испитувања покажале дека кај одделни болни, во случај на загриженост околу подносливоста на лекот, може да се разгледа намалување на дозата на минимум 200 mg.

За спречување на повторна појава на епизоди на болеста при биполарно нарушување

За спречување на повторна појава на манични, мешани или депресивни епизоди при биполарно нарушување, кај болни кои одговориле на кветиапинот при акутно



лекување на биполарно нарушување, потребно е да се продолжи лекувањето со земање на еднаква доза. Дозата може да се приспособи во распон од 300 mg до 800 mg на ден, применето два пати дневно, зависно од клиничкиот одговор и подносливоста на секој болен. Важно е да се користи најниската ефикасна доза на лекот при терапија на одржување.

Постари болни

Како и во случај кај други антипсихотици, кветиапинот мора претпазливо да се дава на постари болни, особено во почетниот период на лекувањето. Брзината на титрирање на дозата можеби ќе треба да биде побавна, а дневната терапевтска доза пониска од онаа која се применува кај помлади болни, зависно од клиничкиот одговор и подносливоста на секој болен. Средната вредност на плазматскиот кветиапин кај постари болни е намалена за 30–50% во споредба со помлади болни.

Делотворноста и безбедноста на примената на кветиапинот не е проценета кај болни постари од 65 години кои страдаат од депресивни епизоди во рамките на биполарното нарушување.

Педијатриска популација

Не се препорачува примената на кветиапинот кај деца и адолесценти помлади од 18 години заради недостаток на податоци кои би ја поткрепиле примената кај таа возрасна група. Податоците достапни од плацебо контролирани клинички испитувања се прикажани во поглавјата 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Оштетување на функцијата на бубрезите

Кај болни со оштетена функција на бубрезите не е потребно да се приспособи дозата.

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Кветиапинот опсежно се метаболизира во црниот дроб и затоа Q-PIN треба претпазливо да се дава на болни со познато оштетување на функцијата на црниот дроб, особено во текот на почетниот период на дозирањето.

Кај болни со познато оштетување на функцијата на црниот дроб, лекувањето треба да се започне со доза од 25 mg дневно. Дозата потоа треба секој ден да се зголемува за по 25 до 50 mg дневно до постигнување на ефикасна доза, зависно од клиничкиот одговор и подносливоста кај секој болен.

4.3. КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост кон активната материја или кон некој од ексципиенсите наведени во поглавјето 6.1.

Контраиндицирана е истовремена примена со инхибитори на цитохром P450 3A4, како што се инхибитори на HIV-протеазата, азолни антимикотици, еритромицин, кларитромицин и нефазодон (видете го поглавјето 4.5).

4.4. МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА



Бидејќи кветиапинот има неколку индикации, безбедносниот профил на лекот потребно е да се разгледа земајќи ја во предвид дијагнозата на болниот и дозата која се применува.

Педијатриска популација

Не се препорачува примена на кветиапинот кај деца и адолесценти помлади од 18 години заради недостаток на податоци кои би ја поткрепиле примената кај таа возрастна група. Клиничките испитувања со кветиапин дополнително покажале, со познатиот безбедносен профил на лекот кај возрасни (видете го поглавјето 4.8), дека одредени штетни настани се појавуваат со поголема зачестеност кај деца и адолесценти отколку кај возрасни (зголемен апетит, пораст на серумскиот пролактин, повраќање, ринитис и синкопа), или можат да имаат поинакви импликации кај деца и адолесценти (екстрапирамидални симптоми и раздразливост) а забележан е и еден кој претходно не е забележан при испитувањата со возрасни (зголемување на крвниот притисок). Забележани се и промени во вредностите добиени преку тестови на тироидната жлезда кај деца и адолесценти.

Понатаму, безбедноста на долготрајното лекување со кветиапин и неговото влијание врз растот и развојот не се испитувани подолго од 26 седмици. Ефектот од долготрајното лекување врз когнитивниот и бихевиоралниот развој не е познат.

Кај плацебо контролираните клинички испитувања, во кои учествувале деца и адолесценти, кветиапинот бил поврзан со зголемена инциденција на екстрапирамидални симптоми во споредба со плацебото кај болни лекувани заради шизофренија и биполарна манија и биполарна депресија (видете го поглавјето 4.8).

Суицид/суицидни мисли или клиничко влошување

Депресијата кај биполарното нарушување е поврзана со зголемен ризик од суицидни мисли, самоповредување и суицид (настани поврзани со суицид). Ризикот е присутен сè додека не се постигне значајна ремисија. Со оглед на тоа што подобрувањето не мора да се јави во текот на првите неколку седмици од лекувањето или подолго, болните мора внимателно да се надгледуваат сè додека не дојде до такво подобрување. Општо, клиничкото искуство покажува дека ризикот од суицид може да биде зголемен во раните фази на заздравување.

Дополнително, лекарот мора да го разгледа можниот ризик од настани поврзани со суицид по нагло прекинување на лекувањето со кветиапин, заради познати фактори на ризик на болеста која се лекува.

Други психијатриски состојби за кои се пропишува кветиапин можат исто така да бидат поврзани со зголемен ризик од настани поврзани со суицид. Дополнително, овие состојби можат да бидат коморбидитет со големи депресивни епизоди. Затоа, при лекување на болни со други психијатриски нарушувања мора да се преземат исти мерки на претпазливост како при лекување на болни со големи депресивни епизоди.



Познато е дека болните со анамнеза на настани поврзани со суицид, или оние кои пред почетокот на лекувањето покажувале значаен степен на суицидни мисли, се изложени на поголем ризик од суицидни мисли или обиди за суицид, па затоа мора внимателно да се надгледуваат за време на лекувањето. Мета-анализата на плацебо контролираните клинички испитувања на антидепресиви кај возрасни болни со психијатриски нарушувања покажа зголемен ризик од суицидно однесување при употреба на антидепресиви во споредба со плацебото, кај болни помлади од 25 години.

Болните, особено оние изложени на висок ризик, мора со терапија на лекови внимателно да се надгледуваат, особено во раното лекување и по промена на дозата. Болните (и нивните старатели) мора да се предупредат дека треба да се следи било какво клиничко влошување, суицидно однесување или мисли и необични промени на однесувањето, и веднаш да се побара лекарски совет доколку овие симптоми се присутни.

Во краткорочните плацебо контролирани клинички испитувања на болни со големи депресивни епизоди при биполарно нарушување, забележан е зголемен ризик од настани поврзани со суицид кај помлади возрасни болни (помлади од 25 години) кои земале кветиапин во споредба со оние лекувани со плацебо (3,0% во однос на 0%).

Погрешна примена и злоупотреба

Забележани се случаи на погрешна примена и злоупотреба. Потребна е претпазливост кога се пропишува кветиапин кај болни со анамнеза на злоупотреба на алкохол или лекот.

Метаболен ризик

Со оглед на ризик од влошување на метаболниот профил забележан при клиничките испитувања, кое вклучува промена на телесната тежина, глукозата во крвта (видете го поглавјето за хипергликемија) и липидите, потребно е да се оценат метолните параметри на болниот при воведување на лекувањето, и промените на тие параметри треба редовно да се контролираат во текот на лекувањето. Влошувањето на наведените параметри треба да се третираат во согласност со клиничка пракса (видете го и поглавјето 4.8).

Екстрапирамидални симптоми

При плацебо контролираните клинички испитувања со возрасни болни, кветиапинот е поврзан со зголемена инциденција на екстрапирамидални симптоми (ЕПС) во споредба со плацебо кај болни лекувани од големи депресивни епизоди при биполарно нарушување (видете ги поглавјата 4.8 и 5.1).

Примената на кветиапин е поврзана со развој на акатизија, која ја карактеризира немир со субјективно чувство за непријатност или вознемиреност и потреба за движење кое често е проследено со неможност на мирно седење или стојење. Ова најверојатно ќе се појави во првите неколку седмици од лекувањето. Кај болни кај кои ќе се појават овие симптоми зголемувањето на дозата може да биде штетно.



Тардивна дискинезија

Ако се појават знаци и симптоми на тардивна дискинезија, треба да се разгледа намалување на дозата или прекин на употребата на кветиапин. Симптомите на тардивна дискинезија можат да се влошат или дури да се појават по престанување на терапијата (видете го поглавјето 4.8).

Сомноленција и вртоглавица

Лекувањето со кветиапин е поврзано со сомноленција и слични симптоми, како што е седација (видете го поглавјето 4.8). При клиничките испитувања во кои кветиапинот е применет за лекување на болни кои боледуваат од биполарна депресија, овие симптоми обично настапиле во рамките на првите три дена од лекувањето и претежно биле со благ до умерен интензитет. На болните кои ќе почувствуваат сомноленција со посилен интензитет може да им биде потребен почест надзор во текот на минимално 2 седмици од настапување на сомноленцијата или додека симптомите не се подобрат. Кај такви болни можеби ќе биде потребно да се разгледа прекинување на терапијата.

Ортостатска хипотензија

Лекувањето со кветиапин е поврзано со ортостатска хипотензија и, последично, вртоглавица (видете го поглавјето 4.8) која, како сомноленцијата, обично се појавува во тек на почетниот период на титрација на дозата. Ова може да ја зголеми зачестеноста на појава на повреди заради незгоди (паѓања), особено кај постарата популација. Затоа на болните мора да им се советува претпазливост додека не бидат запознаени со можните ефекти на лекот.

Кветиапинот мора да се дава со претпазливост кај болни за кои е познато дека имаат кардиоваскуларни болести, цереброваскуларни болести или други состојби кои предиспонираат хипотензија. Ако дојде до ортостатска хипотензија, потребно е да се разгледа намалување на дозата или постепено титрирање на дозата, особено кај болни со основна кардиоваскуларна болест.

Напади

При контролирани клинички испитувања не е забележана разлика во инциденцијата на нападите помеѓу болни кои употребувале кветиапин и оние кои примале плацебо. Нема достапни податоци за инциденцијата на напади кај болни со анамнеза на такви нарушувања. Како и кога станува збор за други антипсихотици, се препорачува претпазливост при лекување на болни со анамнеза на напади (видете го поглавјето 4.8).

Невролептичен малиген синдром

Невролептичниот малиген синдром поврзан е со употребата на антипсихотици, вклучувајќи и кветиапин (видете го поглавјето 4.8). Клиничките знаци опфаќаат: хипертермија, променет ментален статус, вкочанетост на мускулите, нестабилност на автономниот систем и зголемена креатинин-фосфокиназа. При појава на тие знаци треба да се прекине лекувањето со кветиапин и да се примени соодветно медицинско лекување.

Тешка неутропенија и агранулоцитоза



зголемување на телесната тежина, што може да биде предиспонирачки фактор. Се препорачува соодветно клиничко следење во согласност со насоките за примена на антипсихотици. Болните лекувани со било кој антипсихотик, вклучувајќи го кветиапинот, мора да се набљудуваат за да се забележат знаци и симптоми на хипергликемија (како што се полидипсија, полиурија, полифагија и слабост), а болните со шеќерна болест или со ризични фактори за шеќерна болест мора редовно да се следат заради влошување на контролата на гликоза. Телесната тежина треба редовно да се контролира.

Липиди

При клиничките испитувања на кветиапин забележан е пораст на триглицеридите, LDL и вкупниот холестерол, и намалување на HDL-холестеролот (видете го поглавјето 4.8). Промените во нивото на липидите треба да се лекуваат во согласност со клиничката пракса.

QT пролонгација

При клиничките испитувања, како и во текот на терапевтската примена на лекот согласно со упатствата кои се наоѓаат во Збирниот извештај за својствата на лекот, лекувањето со кветиапин не е доведено во врска со трајното продолжување на апсолутниот QT интервал. Во периодот по ставањето на лекот во промет забележано е продолжување на QT интервалот во текот на примената на кветиапин при терапевтски дози (видете го поглавјето 4.8). и при предозирање (видете го поглавјето 4.9). Како и при примена на други антипсихотици, потребна е претпазливост при пропишување на кветиапин на болни со кардиоваскуларни болести или на болни во чија семејна анамнеза постои податок за продолжување на QT интервалот. Исто така, потребна е претпазливост при пропишување на кветиапин со лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот и при истовремена примена на невротропици, особено кај постари, кај болни: со конгенитален синдром на продолжен QT интервал, конгестивно срцево затајување, хипертрофија на срцето, хипокалиемија или хипомагнезијемија (видете го поглавјето 4.5).

Кардиомиопатија и миокардитис

При клиничките испитувања и во период по ставањето на лекот во промет се пријавени кардиомиопатија и миокардитис; меѓутоа, не е утврдена нивната причинска поврзаност со кветиапинот. Кај болни кај кои се сомнева на кардиомиопатија или миокардитис треба повторно да се процени лекување со кветиапин.

Реакции на апстиненција

Акутни симптоми на апстиненција, кои вклучуваат несоница, мачнина, главоболка, пролив, повраќање, вртоглавица и раздрзливост, опишани се по нагло прекинување на употреба на кветиапин. Се препорачува постепено прекинување на употребата на лекот во текот на период од најмалку една до две седмици (видете го поглавјето 4.8).

Постари болни со психоза поврзана со деменција

Кветиапинот не е одобрен за лекување на психоза поврзана со деменција.



При клиничките испитувања со кветиапин пријавена е тешка неутропенија (број на неутрофили $<0,5 \times 10^9/L$). Во повеќето случаи тешка неутропенија се јавува во рамките на неколку месеци од почетокот на лекувањето со кветиапин. Нема видлива поврзаност со применетата дозата на кветиапин. Во текот на примената по ставањето на лекот во промет, некои случаи завршиле со смртен резултат. Можни фактори за ризик за појава на неутропенија се постојниот низок број на бели крвни зрнца (леукоцити), како и неутропенија предизвикана од лекови во анамнезата на болниот. Сепак, постојат случаи на појава кај болни без претходно постојни фактори на ризик. Примената на кветиапин треба да се прекине кај болни со број на неутрофили $<1,0 \times 10^9/L$. Болните треба да се надгледуваат за да се забележат знаци и симптоми на инфекција, и да се контролира бројот на неутрофили (додека не го надминат бројот од $1,5 \times 10^9/L$) (видете го поглавјето 5.1).

На неутропенија потребно е да се посомневате кај болни кои имаат инфекција или треска, особено во отсуство на очигледни предиспонирачки фактори, и потребно е да се лекува како што е клинички соодветно.

На болните треба да им се советува веднаш да ја пријават појавата на знаци/симптоми кои одговараат на агранулоцитоза или инфекција (на пр. треска, слабост, летаргија или болка во грлото) во кој било момент во текот на терапијата со кветиапин. Кај тие болни треба веднаш да се провери бројот на бели крвни зрнца и апсолутниот број на неутрофили, особено ако не постојат предиспонирачки фактори.

Интеракции

Видете го поглавјето 4.5.

Истовремената примена на кветиапин со силни индуктори на ензимите на црниот дроб, како што е карбамазепин или фенитоин, значително ја намалува концентрацијата во плазмата, што може да влијае врз делотворноста на лекувањето со кветиапин. Кај болни кои веќе се лекувале со индуктори на ензимите на црниот дроб, лекувањето со кветиапин смее да започне само во случај кога лекарот смета дека користа од кветиапин го надминува ризикот од прекинувањето на терапијата на индукторот на ензимите на црниот дроб. Важно е каква било промена во дозирањето на индукторот да се спроведува постепено, и ако е неопходно, да се замени со не-индуктор (на пр. натриум валпроат).

Телесна тежина

Зголемување на телесната тежина било пријавено кај болни кои се лекувале со кветиапин, и мора да се надгледува и третира како што е тоа клинички соодветно, во согласност со насоките за употреба на антипсихотици (видете ги поглавјата 4.8 и 5.1).

Хипергликемија

Хипергликемија и/или развој или егзацербација на дијабетес повремено проследен со кетоацидоза или кома се ретко забележани, вклучувајќи и некои смртни случаи (видете го поглавјето 4.8). Кај некои случаи пријавено е претходно



Приближно трократно зголемување на ризикот од настанување на цереброваскуларни штетни настани е забележано е при плацебо контролираните рандомизирани испитувања кај популацијата заболена од деменција, со некои атипични антипсихотици. Механизмот на овој зголемен ризик не е познат. Зголемувањето на ризикот не може да се исклучи за други антипсихотици или за друга популација на болни. Кветиапинот треба со претпазливост да се применува кај болни со ризични фактори за мозочен удар.

При мета-анализата на атипични антипсихотици забележан е зголемен ризик од смрт кај постари болни заболени од психоза поврзана со деменција во споредба со контролната група која употребувала плацебо. Меѓутоа, при две десетседмични испитувања со кветиапин кај кои плацебото е користено како контрола, кај истата популација на болни ($n=710$; просечна старост: 83 години, распон: 56-99 години), инциденцијата на смртни резултати во групата на болни кои употребувале кветиапин изнесувала 5,5 % во споредба со 3,2 % во групата која примала плацебо. При овие испитувања болните умреле од различни фактори кои биле во согласност со очекуваните за таа популација. Овие податоци не ја утврдиле причинско-последичната врска помеѓу лекувањето со кветиапин и смртта кај постари болни со деменција.

Дисфагија

Дисфагијата (видете го поглавјето 4.8) е забележана за време на лекувањето со кветиапин. Кветиапинот мора со претпазливост да се применува кај болни кај кои постои ризик од развој на аспирациско воспаление на белите дробови.

Констипација и опструкција на цревата

Констипацијата претставува фактор на ризик за опструкција на цревата. Констипација и опструкција на цревата пријавени се при примена на кветиапин (видете го поглавјето 4.8). Тоа вклучува и пријава на смртни случаи кај болни изложени на зголемен ризик од опструкција на цревата, вклучувајќи ги и оние кои истовремено примаат повеќе лекови кои ја намалуваат подвижноста на цревата и/или оние кои можеби не пријавуваат симптоми на констипација. Болни со опструкција на цревата/илеус треба да се третираат со внимателно набљудување и итно лекување.

Венска тромбоемболија (ВТЕ)

Во текот на примената на антипсихотици забележани се случаи на венска тромбоемболија (ВТЕ). Кај болни кои се лекуваат со антипсихотици често е присутен стекнат фактор на ризик за настанување на ВТЕ. Затоа треба да се препознаат сите можни фактори на ризик за настанување на ВТЕ пред и во текот на лекувањето со кветиапин и да се преземат превентивни мерки.

Панкреатитис

Панкреатитис бил пријавен при клиничките испитувања и по ставањето на лекот во промет. Во пријавите по ставањето на лекот во промет, иако сите случаи не биле поврзани со факторите на ризик, многу болни имале фактори за кои се знае



дека се поврзани со панкреатитис, како што се зголемени триглицериди (видете го поглавјето 4.4), жолчни камења и консумација на алкохол.

Дополнителни информации

Ограничени се податоците за примена на кветиапин во комбинација со дивалпроекс или литиум при лекување на акутни умерени до тешки манични епизоди. Сепак, комбинираната примена добро се поднесува (видете ги поглавјата 4.8 и 5.1). Податоците покажале адитивен ефект на комбинацијата во третата седмица од лекувањето.

Лактоза

Q-PIN содржи лактоза. Болни со ретко наследно нарушување на неподнесување на галактоза, со недостаток на *Лал* лактаза или со малапсорпција на глукоза и галактоза, не би требало да го земаат овој лек.

4.5. ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ ИЛИ ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИЈА

Бидејќи кветиапинот првенствено дејствува врз централниот нервен систем, кветиапинот треба со претпазливост да се употребува во комбинација со другите лекови кои дејствуваат врз централниот нервен систем, како и со алкохол.

Цитохром P450 (CYP) 3A4 е ензим кој е првенствено одговорен за метаболизмот на кветиапинот посредуван со цитохром P450. При испитување на интеракции спроведено кај група на здрави доброволци, истовремената примена на кветиапин (во доза од 25 mg) со кетоназол, инхибитор на CYP3A4, предизвикала пет до осум пати зголемување на површината под кривата на концентрација-време за кветиапин (AUC; од англ. „Area Under Curve“). Врз основа на тоа, контраиндицирана е истовремена употреба на кветиапин со инхибиторите на CYP 3A4. Исто така, не се препорачува консумирање на сок од грејпфрут за време на лекувањето со кветиапин.

При испитување на болни со цел да се процени фармакокинетиката на кветиапинот, применет во повеќекратни дози пред и за време на лекувањето со карбамазепин (познат индуктор на ензимите на црниот дроб), истовремената примена на карбамазепин значајно го зголемила клиренсот на кветиапинот. Ова зголемување на клиренсот ја намалило системската изложеност на кветиапин (одредена со AUC) на просечно 13% изложеност за време на примената на кветиапин во монотерапија, иако кај некои болни овој ефект бил уште поизразен. Како последица на таа интеракција, можна е појава на намалување на концентрацијата на кветиапин во плазмата што може да влијае врз делотворноста на лекувањето со кветиапин. Со истовремена употреба на кветиапин и фенитоин (друг индуктор на микросомските ензими) значајно се зголемил клиренсот на кветиапин за приближно 450%. Кај болни кои употребувале индуктори на црнодробните ензими, лекувањето може да се започне само ако лекарот смета дека користа од примената на кветиапинот го надминува ризикот од прекинувањето на лекувањето со индуктор на црнодробните ензими. Важно е каква било промена во дозирањето на индукторот да се спроведува постепено, и ако е неопходно, да се замени со лек кој не е индуктор (на пр. натриум валпроат) (видете го поглавјето 4.4).



Фармакокинетиката на кветиапинот значајно не се променила кога се употребувал истовремено со антидепресивот имипрамин (познат како инхибитор на CYP2D6) или флуоксетин (познат како инхибитор на CYP3A4 и CYP2D6).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променила значајно кога се употребувал со антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Истовремената употреба на кветиапин и на тиоридазин го зголемила, меѓутоа, клиренсот на кветиапинот за приближно 70%.

Фармакокинетиката на кветиапинот не се променила по истовремена примена со циметидин.

Фармакокинетиката на литиумот не се променила кога се давал истовремено со кветиапин.

При шестседмично рандомизирано испитување во кое се споредувала примената на литиум и лекот кветиапин во форма на таблети со продолжено ослободување наспроти плацебо и лекот кветиапин во форма на таблети со продолжено ослободување кај возрасни болни со акутна манија, забележана е поголема инциденција на екстрапирамидни настани (особено тремор), сомноленција и зголемена телесна тежина во групата на која и е додаван литиум во однос на групата на која и е додаван плацебо (видете го поглавјето 5.1).

Фармакокинетиката на натриум валпроатот и кветиапинот не се променила во клинички значаен опсег кога истовремено се применувани. Ретроспективната студија кај деца и адолесценти кои примале валпроат, кветиапин или двата лека, покажала поголема инциденција на леукопенија и неутропенија во групата која ја примала комбинацијата на тие лекови во однос на монотерапевтската група.

Не се спроведени формални испитувања на интеракции со често користени кардиоваскуларни лекови.

Претпазливост е потребна кога кветиапинот се применува истовремено со лекови за кои е познато дека предизвикуваат нерамнотежата на електролитите или продолжување на QT интервалот.

Пријавени се лажно позитивни резултати кај ензимските имунотестови на метадон и трициклични антидепресиви кај болни кои употребувале кветиапин. Се препорачува потврда на сомнителните резултати на скрининг имунотестовите со соодветна хроматографска техника.

4.6. УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Прво тримесечје

Умерената количина на објавени податоци за изложени бремености (односно помеѓу 300 и 1000 резултати на бременост), вклучувајќи и поединечни пријави и некои опсервациски испитувања, не укажуваат на зголемен ризик од малформации предизвикани од лекувањето. Меѓутоа, врз основа на сите достапни податоци не може да се донесе конечен заклучок. Истражувањата врз животни укажаа на репродуктивна токсичност (видете го поглавјето 5.3). Затоа кветиапинот за време на бременост смее да се применува само ако користа од лекувањето ги оправдува можните ризици.

Трето тримесечје

Кај новороденчиња, изложени на антипсихотици (вклучувајќи и кветиапин) во текот на третото тримесечје од бременоста, постои ризик од несакани дејства



вклучувајќи екстрапирамидални и/или симптоми на апстиненција кои можат да варираат во тежината и траењето по породувањето. Пријавени се агитација, хипертонија, хипотонија, тремор, сомноленција, респираторен дистрес или нарушување на хранењето. Затоа новороденчето мора внимателно да се надгледува.

Доење

Врз основа на многу ограничени податоци од објавените извештаи за излучувањето на кветиапин во мајчиното млеко, изгледа дека излучувањето на кветиапин по примената на терапевтски дози е недоследно. Заради недостаток на робусни податоци, одлуката за тоа дали ќе се прекине доењето или терапијата со кветиапин треба да се донесе земајќи ја во предвид користа од доењето за детето и користа од лекувањето за жената.

Плодност

Ефектите на кветиапинот врз плодноста на луѓето не се оценети. Кај стаорци се забележани ефекти поврзани со зголемени нивоа на пролактин, но тие немаат директно значење за луѓето (видете го поглавјето 5.3).

4.7. ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Со оглед на примарниот ефект на кветиапинот врз централниот нервен систем, кветиапинот може да биде пречка за активности кои бараат ментално внимание. Затоа на болните не им се советува управување со возила и машини, пред да се утврди индивидуалната реакција на лекот.

4.8. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Најчесто забележани несакани дејства кои ги предизвикува кветиапинот ($\geq 10\%$) се: сомноленција, вртоглавица, главоболка, сувост на устата, симптоми на апстиненција (прекинувањето на примената на лекот), пораст на нивото на триглицериди во серумот, пораст на нивото на вкупниот холестерол (претежно LDL-холестерол), намалување на нивото на HDL-холестерол, зголемување на телесната тежина, намалување на нивото на хемоглобинот и екстрапирамидни симптоми.

Зачестеноста на несаканите дејства, поврзани со лекувањето со кветиапин наведена е во следната табела (Табела 1) во форма која ја препорачала работната група Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group) во 1995 година.

Табела 1 Несакани дејства поврзани со лекувањето со кветиапин

Зачестеноста на несаканите дејства класифицирана е на следниот начин: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), и многу ретко ($< 1/10\ 000$) и непознато (не може да се процени од достапните податоци).



Нарушувања на крвта и на лимфниот систем

Многу често:

Често:

Помалку често:

Ретко:

Непознато:

намалено ниво на хемоглобин²²

леукемија^{1,28}, намален број на неутрофили, зголемено ниво на еозинофили²⁷

тромбоцитопенија, анемија, намален број на тромбоцити¹³

агранулоцитоза²⁶

неутропенија¹

Нарушувања на имунолошкиот систем

Помалку често:

Многу ретко:

Ендокрини нарушувања

Често:

преосетливост (вклучувајќи алергиски реакции на кожата)

анафилактична реакција⁵

хиперпролактинемија¹⁵, намалување на нивото на вкупниот T_4 ²⁴, намалување на нивото на слободниот T_4 ²⁴, намалување на нивото на вкупниот T_3 ²⁴,

зголемувањето на нивото на TSH ²⁴

намалување на нивото на слободниот T_3 ²⁴, хипотиреоза²¹

несоодветно излучување на антидиуретскиот хормон

Помалку често:

Многу ретко:

Нарушувања на метаболизмот и на исхраната

Многу често:

зголемување на нивото на триглицериди во серумот^{10,30}

зголемување на нивото на вкупниот холестерол (првенствено LDL-холестерол)^{11,30}

намалување на нивото на HDL-холестерол^{17,30}, зголемување на телесната тежина^{8,30}

зголемен апетит, зголемување на нивото на глюкозата во крвта до хипергликемиски нивоа^{6,30}

хипонатриемија¹⁹, шеќерна болест^{1,5}, метаболен синдром²⁹

егзацербација на постојната шеќерна болест

Често:

Помалку често:

Ретко:

Многу ретко

Психијатриски нарушувања

Често:

Ретко:

необични сништа и ноќни кошмари
суицидни мисли и суицидно однесување²⁰

сомнамбулизам и сродни реакции како зборување во сон и нарушување на прехраната поврзано со спиењето

Нарушувања на нервиот систем

Многу често:

вртоглавица^{4,16}, сомноленција^{2,16},



Често:	главоболка, екстрапирамидални симптоми ^{1,21}
Помалку често:	дизартрија
Срцеви нарушувања	напади ¹ , синдром на немирни нозе, тардивна дискинезија ^{1,5} , синкопа ^{4,16}
Често:	тахикардија ⁴ , палпитации ²³
Помалку често:	продолжување на QT интервалот ^{1,12,18} , брадикардија ³²
Нарушувања на очите	
Често:	замаглен вид
Васкуларни нарушувања	
Често:	ортостатска хипотензија ^{4,16}
Ретко:	венска тромбоемболија ¹
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Често:	диспнеа ²³
Помалку често:	ринитис
Нарушувања на дигестивниот систем	
Многу често:	сува уста,
Често:	констипација, диспепсија, повраќање ²⁵
Помалку често:	дисфагија ⁷
Ретко:	панкреатитис ¹ , опструкција на цревата/илеус
Нарушувања на црниот дроб и на жолчката	
Често:	зголемување на нивото на аланин аминотрансферазата (ALT) во серумот ³ , зголемување на нивото на гама-GT ³ , зголемување на нивото на аспартат аминотрансферазата (AST) во серумот ³ , жолтица ⁵ , хепатитис
Помалку често:	
Ретко:	
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	
Многу ретко:	ангиоедем ⁵ , Стивенс-Џонсонов синдром ⁵
Непознато:	токсична епидермална некролиза, мултиформен еритем, со лекот предизвикано исипување со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзното ткиво	
Многу ретко:	рабдомиолиза
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем	
Помалку често:	ретенција на урината
Состојби поврзани со бременост, леунство и	



перинатален период

Непознато:

синдром на апстиненција кај
новороденчиња³¹

Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките

Помалку често:

сексуална дисфункција

Ретко:

пријапизам, галактореа, отекување на
градите, менструално нарушување

Општи нарушувања и реакции на местото на употреба

Многу често:

симптоми на апстиненција (прекинување
на употреба на лекот)^{1, 9}

Често:

блага астенија, периферен едем,
раздразливост, пирексија

Ретко:

невролептичен малиген синдром¹,
хипотермија

Испитувања

Ретко:

зголемување на нивото на креатин
фосфокиназата во крвта¹⁴

1. Видете го поглавјето 4.4.
2. До појава на сомноленција обично доаѓа за време на првите две седмици на користењето на лекот и таа обично поминува за време на понатамошната примена на кветиапинот.
3. Асимптоматски зголемени вредности (поместување од нормалните до >3x горна граница на нормалата (ULN) во кој било момент) на серумските трансминази (ALT, AST) или гама-GT се забележани кај некои болни кои употребувале кветиапин. Тие зголемувања обично се реверзибилни во текот на понатамошната употреба на кветиапинот.
4. Како што е случај и со другите антипсихотици кои ја блокираат активноста на алфа₁ адренергичните рецептори, кветиапинот може често да предизвика ортостатска хипотензија, поврзана со вртоглавица, тахикардија, и кај некои болни, со синкопа, особено за време на периодот на почетната титрација на дозата на лекот (видете го поглавјето 4.4).
5. Пресметката на зачестеност на овие несакани дејства се базира само врз основа на податоците од периодот по ставањето на лекот во промет.
6. Барем еднаш измерена вредност на гликозата во крвта на гладно ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L), или барем еднаш измерена вредност на гликозата во крвта по земање на оброк ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L).
7. Зголемување на стапката на дисфагија предизвикана од кветиапин во однос на плацебото е забележано само при клиничките испитувања при лекување на биполарна депресија.
8. Врз основа на > 7% зголемување на телесната тежина во однос на почетната вредност. Се појавува особено во првите седмици од лекувањето кај возрасни.
9. При акутните плацебо контролирани клинички испитувања кои ги проценувале симптомите кои настануваат по прекинување на монотерапијата со кветиапин, најчесто се забележани следните симптоми на апстиненција: несоница, мачнина, главоболка, пролив, повраќање, вртоглавица и раздразливост. Инциденцијата на овие реакции е значајно намалена една седмица по престанување со употребата на лекот.
10. Барем еднаш измерена вредност на триглицеридите ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (болни ≥ 18 години на старост) или ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (болни < 18 години на старост).
11. Барем еднаш измерена вредност на холестерол ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (болни ≥ 18 години на старост) или ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (болни < 18 години на старост). Зголемувањето на LDL-холестеролот од ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) било многу често забележано. Просечната вредност на промената меѓу болните кои го имале ова зголемување била 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
12. Видете го текстот подолу.
13. Барем еднаш измерена вредност на тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/L$.
14. Врз основа на пријавените штетни настани на зголемување на креатин фосфокиназата во крвта при клиничките испитувања, а кои не се поврзани со невролептичниот малиген синдром.
15. Ниво на пролактин (болни: > 18 години во кој било момент): > 20 μ g/L (> 869,56 pmol/L) мажи, > 30 μ g/L (> 1304,34 pmol/L) жени.
16. Може да предизвика паѓања.
17. HDL-холестерол во кој било момент: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) мажи; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) жени.
18. Инциденција кај болни кои имаат QT поместување од < 450 милисекунди до ≥ 450 милисекунди со зголемување од ≥ 30 милисекунди. Кај плацебо контролираните испитувања со кветиапин



- просечната вредност на промената и инциденцијата кај болни кои имаат клинички значајно поместување е слична помеѓу кветиапинот и плацебото.
19. Барем еднаш измерена промена од $>132 \text{ mmol/L}$ на $\leq 132 \text{ mmol/L}$.
 20. Случаите на суицидни мисли и суицидно однесување се пријавени за време на терапијата со кветиапин или набрзо по престанување на лекувањето (видете ги поглавјата 4.4 и 5.1).
 21. Видете го поглавјето 5.1.
 22. Намалување на нивото на хемоглобин на $\leq 13 \text{ g/dL}$ (8.07 mmol/L) за мажи, и на $\leq 12 \text{ g/dL}$ (7.45 mmol/L) за жени, барем еднаш, се појавило кај 11% болни кои употребувале кветиапин во сите студии вклучувајќи ги и продолжувањата од отворен вид. Кај овие болни, просечната вредност на максималното намалување на хемоглобинот во кој било момент била -1.50 g/dL .
 23. Случаите често се појавувале со постојна тахикардија, вртоглавица, ортостатска хипотензија, и/или основна срцева/респираторна болест.
 24. Врз основа на поместувањата од нормалните почетни вредности до потенцијално клинички значајни вредности во кој било момент во текот на примената на лекот во сите испитувања. Поместувања во вкупниот T_4 , слободниот T_4 , вкупниот T_3 и слободниот T_3 дефинирани се како $< 0,8$ хдолна граница на нормалата (pmol/l) и поместувањето кај TSH е $>5 \text{ mIU/l}$ во кој било момент.
 25. Врз основа на зголемената стапка на повраќање кај постари болни (≥ 65 година).
 26. Врз основа на поместувањето на неутрофилите од $>=1,5 \times 10^9/\text{L}$ на почетокот на лекувањето на $<0,5 \times 10^9/\text{L}$ во кој било момент во текот на лекувањето и врз основа на болни со тешка неутропенија ($<0,5 \times 10^9/\text{L}$) и инфекција во текот на сите клинички испитувања со кветиапин (видете го поглавјето 4.4).
 27. Врз основа на поместувањата од нормалните почетни вредности до потенцијално клинички значајни вредности во кој било момент во текот на примената на лекот во сите испитувања. Поместувањата кај еозинофилите се дефинирани како $>1 \times 10^9$ клетка/ L во кој било момент.
 28. Врз основа на поместувањата од нормалните почетни вредности до потенцијално клинички значајни вредности во кој било момент во текот на примената на лекот во сите испитувања. Поместувањата кај леукоцитите се дефинирани како $\leq 3 \times 10^9$ клетка/ L во кој било момент.
 29. Врз основа на пријавите на штетниот настан со метаболен синдром од сите клинички испитувања со кветиапин.
 30. Кај некои болни, при клиничките студии забележани се влошувања на повеќе од еден метаболен фактор - тежина, гликоза во крвта и липиди (видете го поглавјето 4.4).
 31. Видете го поглавјето 4.6.
 32. Може да се јави на почетокот или набрзо по почетокот на лекувањето и да биде проследено со хипотензија и/или синкопа. Зачестеноста е врз основа на пријавите на брадикардија и поврзаните настани во сите клинички испитувања со кветиапин.

При примена на невролептици забележани се случаи на продолжување на QT-интервалот, вентрикуларни аритмии, ненадејна необјаслива смрт, срцев застој и аритмии познати под називот "torsades de pointes". Наведените ефекти се сметаат за карактеристични за сите лекови од оваа фармаколошка група (ефект на класата).

Тешки кожни несакани дејства (англ. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR) вклучувајќи Стивенс-Џонсонов синдром, токсична епидермална некролиза (ТЕН), со лекот предизвикано испување со еозинофилија и системски симптоми (англ. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) забележани се врзано со лекувањето со кветиапин.

Педијатриска популација

Претходно опишаните несакани дејства кои биле забележани кај возрасните треба да се земат во предвид и кај децата и адолесцентите. Во следната табела се прикажани несакани дејства кои кај децата и адолесцентите (10-17 години) се јавуваат со поголема зачестеност отколку кај возрасните и несакани дејства кои не се забележани кај возрасните.

Табела 2 Несакани дејства кај деца и адолесценти поврзани со лекувањето со кветиапин кои се јавуваат со поголема зачестеност отколку кај возрасни или кои не се забележани кај возрасната популација



Зачестеноста на несаканите дејства класифицирана е на следниот начин: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ и $>1/10$) помалку често ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), многу ретко $< 1/10\ 000$).

Ендокрини нарушувања Многу често:	зголемување на нивото на пролактин ¹
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната Многу често:	зголемен апетит
Нарушувања на нервниот систем Многу често: Често:	екстрапирамидални симптоми ^{3,4} синкопа
Васкуларни нарушувања Многу често:	зголемувања на крвниот притисок ²
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања Често:	ринитис
Нарушувања на дигестивниот систем Многу често:	повраќање
Општи нарушувања и реакции на местото на употреба Често:	раздражливост ³

¹Ниво на пролактин (болни <18 години) во кој било момент: $>20\ \mu\text{g/L}$ ($>869,56\ \text{pmol/L}$) мажи; $>26\ \mu\text{g/L}$ ($>1130,428\ \text{pmol/L}$) жени. Помалку од 1% болни имале зголемување на нивото на пролактин $>100\ \mu\text{g/L}$.

²Врз основа на промените над клинички значајниот праг ((преземено од „National Institutes of Health criteria“) или на зголемувањето од $>20\ \text{mmHg}$ за систолен или $>10\ \text{mmHg}$ за дијастолен крвен притисок во кое било време во текот на две акутни (3-6 седмици) плацебо контролирани клинички испитувања кај деца и адолесценти.

³Забелешка: Зачестеноста е во согласност со онаа забележана кај возрасни, но кај деца и адолесценти несаканите дејства можат да бидат поврзани со поинакви клинички импликации во споредба со возрасните.

⁴Видете го поглавјето 5.1.

Пријавување на сомневања за несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции на лекот.

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



Општо, пријавените знаци и симптоми биле резултат на пренагласените познати фармаколошки ефекти на активната материја, односно зашеметеност и седација, тахикардија и хипотензија.

Предозирањето може да доведе до продолжување на QT-интервалот, напади, состојби *status epilepticus*, рабдомиолиза, респираторна депресија, ретенција на урина, конфузија, делириум и/или агитација, кома и смрт. Болните со постојна тешка кардиоваскуларна болест можат да бидат под зголемен ризик од ефектите на предозирање (видете го поглавјето 4.4.).

Третирање при предозирање

Нема специфичен антидот за кветиапинот. Во случаи на тешки знаци на труење потребно е да се земе во предвид можноста за внесување на повеќе различни лекови и се препорачуваат мерки на интензивна нега, вклучувајќи воспоставување и одржување на проодност на респираторните патишта, обезбедување на соодветна оксигенација и вентилација и следење, како и мерки за поддршка на кардиоваскуларниот систем.

Врз основа на објавената литература, болните со делириум и агитација, кои имаат јасен антихолинергичен синдром, можат да бидат лекувани со физостигмин, 1-2 mg (под континуирано следење на EKG). Тоа не се препорачува како стандардно лекување, заради потенцијалниот негативен ефект на физостигминот врз срцевата спроводливост. Физостигминот може да се примени доколку нема EKG аберација. Физостигминот не смее да се применува во случај на дисритмии, од кој било степен на срцев блок или проширување на QRS интервалот.

Иако превенцијата на апсорпција во случај на предозирање не е испитувана, промивањето на желудникот во случај на тешки труења може да биде индицирано, и по можност треба да се изврши во рамките на првиот час од ингестијата. Потребно е да се разгледа и примена на активен јаглен.

Во случај на предозирање со кветиапин, рефракторната хипотензија треба да се лекува со соодветни мерки, како што се давање на течности интравенски и/или на симпатомиметици. Адреналинот и допаминот мора да се избегнуваат, бидејќи бета стимулацијата може да ја влоши хипотензијата во услови на алфа блокада предизвикана со кветиапин.

Болниот треба внимателно и постојано да се надгледува до неговото закрепнување.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: Психолептици; антипсихотици
АТС ознака: N05AH04

Механизам на дејство



Кветиапинот е атипичен антипсихотик. Кветиапинот и неговиот активен метаболит во плазмата на луѓето, норкветиапин, дејствуваат на широкиот спектар врз невротрансмитерните рецептори. Кветиапинот и норкветиапинот покажуваат афинитет за мозочните серотонински ($5HT_2$) рецептори и допаминските D_1 и D_2 рецептори. Токму таа комбинација на антагонизам помеѓу рецепторите, со поголема селективност кон $5HT_2$ наспроти D_2 рецепторот, се верува дека придонесува за клинички антипсихотични својства и послаби екстрапирамидални несакани дејства (ЕПС) на кветиапинот во споредба со типичните антипсихотици. Кветиапинот и норкветиапинот немаат позначаен афинитет за бензодиазепинските рецептори, но покажуваат висок афинитет за хистаминергичните и адренергичните α_1 -рецептори, умерен афинитет за адренергичките α_2 -рецептори и умерен до висок афинитет за неколку мускарински рецептори. Можно е инхибицијата на норадреналинскиот пренесувач и делумниот агонистички ефект на норкветиапинот на местата на $5HT_{1A}$ рецепторот да придонесува за терапевската делотворност на кветиапинот како антидепресив.

Фармакодинамски ефекти

Кветиапинот е активен во тестовите за антипсихотичка активност, на пр. при условено избегнување. Исто така, ја блокира активноста на допаминските агонисти, што се одредува електрофизиолошки или со промени во однесувањето, и ја зголемува концентрацијата на допаминските метаболити - неврохемиските показатели на блокадата на D_2 -рецепторот.

При неклиничките испитувања предиктивни за екстрапирамидални симптоми (ЕПС), кветиапинот за разлика од типичните антипсихотици има атипичен профил. Кветиапин не доведува до преосетливост на допаминските D_2 рецептори по хронична примена. Кветиапинот предизвикува само блага каталепсија во дози кои ефикасно ги блокираат допаминските D_2 рецептори. По хронична примена, со предизвикување на блокада на деполаризацијата на мезолимбичните, но не и нигростријаталните неврони кои содржат допамин, кветиапинот покажува селективност кон лимбичкиот систем. По акутна и хронична примена, се покажало дека одговорноста на кветиапинот е минимална во настанувањето на дистонија кај капучин мајмуните кои биле халоперидол-сензибилизирани и оние кои претходно не биле изложени на лекот (видете го поглавјето 4.8).

Клиничка делотворност

Шизофренија

При три плацебо контролирани клинички испитувања, кај болни со шизофренија кои примале различни дози на кветиапин, не постоела разлика во инциденцијата на ЕПС или потребата за истовремена примена на антихолинергици меѓу групите кај кои болните примале кветиапин или плацебо. При плацебо контролираното испитување со фиксни дози на кветиапин (во распон од 75 до 750 mg/дневно), не покажале зголемување на ЕПС ниту потреба за истовремена примена на антихолинергици. Долготрајната делотворност на кветиапинот во форма на таблети со моментално ослободување во превенцијата на релапсот на шизофренијата не била потврдена во слепите клинички испитувања. При



отворените испитувања, кај болни со шизофренија кои првобитно реагирале на лекувањето, кветиапинот бил ефикасен во одржувањето на клиничкото подобрување за време на континуираното лекување, што сугерира долготрајна делотворност.

Биполарно нарушување

При четири плацебо контролирани клинички испитувања чија цел беше проценка на различни дози на кветиапин се до доза од 800 mg дневно при лекување на умерени до тешки манични епизоди (во монотерапија со две дози, како и во комбинација со литиум или дивалпроекс), не се забележани разлики во инциденцијата на ЕПС или потребата за истовремена примена на антихолинергици кај групите кои примале кветиапин во однос на оние кои примале плацебо.

При лекување на умерени до тешки манични епизоди во две монотерапевтски испитувања, кветиапинот покажал супериорна делотворност над плацебото во намалувањето на маничните симптоми во третата и дванаесеттата седмица. Не постојат податоци од долготрајни испитувања кои ја докажуваат ефикасноста на кветиапинот во спречување на дополнителни манични или депресивни епизоди. Податоците за дејството на кветиапин во комбинација со дивалпроекс или литиум при акутно лекување на умерени до тешки манични епизоди во третата и шестата седмица се ограничени, иако комбинираниот лекување било добро подносливо. Податоците покажуваат адитивен ефект во третата седмица. Другото испитување не покажало дополнителен ефект во шестата седмица.

Средни дози на кветиапин применети во последната седмица кај болни кои одговориле на лекувањето изнесувал приближно 600 mg дневно и приближно 85% болни кои одговориле на лекувањето примале дози во распон од 400 до 800 mg дневно.

Во четири клинички испитувања, во траење од 8 седмици, кај болни со умерени до тешки депресивни епизоди во биполарно нарушување тип I или биполарно нарушување тип II, кветиапин таблетите со моментално ослободување од 300 mg и 600 mg се покажале значајно посупериорни од плацебото во релевантните мерки на исходот: средно подобрување на MADRS („Montgomery Åsberg Depression Rating Scale“) скалата и одговор дефиниран како најмалку 50% подобрување во вкупниот MADRS збир на бодови во однос на почетниот резултат. Немало разлика во големината на ефектот помеѓу болните кои добивале 300 mg кветиапин со моментално ослободување во споредба со оние на кои им се давани дози од 600 mg.

Во продолжение на две од наведените испитувања, покажано е дека, кај болни кои имале клинички одговор на кветиапин 300 или 600 mg таблети со моментално ослободување, долготрајното лекување во споредба со плацебо е делотворно во лекување на симптоми на депресија, но не и на симптоми на манија.

Спроведени се две испитувања во кои се проценувал кветиапинот во комбинација со стабилизатори на расположението со цел на спречување на повторна појава на болеста, кај болни со манични, депресивни или мешани епизоди. Комбинацијата со кветиапин се покажала посупериорна во однос на



монотерапијата со стабилизатори на расположението во зголемување на времето до повторни појави на било која епизода (манична, мешана или депресивна). Кветиапинот е даван како комбинирано лекување со литиум или валпроат два пати дневно во вкупна доза од 400 mg до 800 mg на ден. При шестседмично рандомизирано испитување во кое се споредувала примената на литиум и лекот кветиапин во форма на таблети со продолжено ослободување наспроти плацебо и лекот кветиапин во форма на таблети со продолжено ослободување кај возрасни болни со акутна манија, разликата во средната вредност на подобрување на резултатот на YMRS („Young Mania Rating Scale“) скалата помеѓу групата на која и е додаван литиум и групата на која и е додаван плацебо изнесувала 2,8 бодови, а разликата во процентот на болни кои одговориле на лекувањето (што е дефинирано како подобрување за 50% од почетниот резултат на YMRS скалата) изнесувала 11% (79% во групата на која и е додаван литиум наспроти 68% во групата на која и е додаван плацебо).

При едно долгорочно испитување (до две години лекување), во кое е евалуирано спречувањето на повторна појава кај болни со манични, депресивни или мешани епизоди, кветиапинот бил посупериорен во однос на плацебото при зголемување на времето до повторна појава на било која епизода на нарушување на расположението (манична, мешана или депресивна) кај болни со биполарно нарушување тип I. Бројот на болни со епизода на нарушување на расположението изнесувал 91 (22,5%) во кветиапин групата, 208 (51,5%) во плацебо групата и 95 (26,1%) во групата која е лекувана со литиум. Кога кај болни кај кои дошло до одговор на кветиапинот се споредувало продолжувањето на лекувањето со кветиапин со премин на лекување со литиум, резултатите покажале дека преминот на лекување со литиум се чини не е поврзан со продолжување на времето до повторната појава на епизода на нарушување на расположението.

Клиничките испитувања покажале дека кветиапинот е ефикасен во лекување на шизофренија и манија кога се зема два пати дневно, иако фармакокинетичкото полувреме на кветиапинот е околу 7 часа. Ова го потврдуваат резултатите од испитувањата во кои е користена позитронска емисиjsка томографија (ПЕТ), кои покажале дека кветиапинот останува врзан за 5HT₂- и D₂-рецепторите до 12 часа. Безбедноста и делотворноста на дози поголеми од 800 mg дневно не се испитани.

Клиничка безбедност

При краткотрајните, плацебо контролирани клинички испитувања на шизофренија и биполарна манија групната инциденција на екстрапирамидални симптоми била слична со плацебо (шизофренија: 7,8% за кветиапин и 8,0% за плацебо; биполарна манија: 11,2% за кветиапин и 11,4% за плацебо). Поголеми стапки на екстрапирамидални симптоми забележани се кај болни лекувани со кветиапин во споредба со оние лекувани со плацебо во краткотрајни, плацебо контролирани клинички испитувања кај големо депресивно нарушување и биполарна депресија. При краткорочни, плацебо контролирани испитувања на биполарната депресија, групната инциденција на екстрапирамидалните симптоми била 8,9% за кветиапин во однос на 3,8% за плацебо. При краткорочни, плацебо контролирани клинички испитувања на монотерапијата при големо депресивно нарушување групната

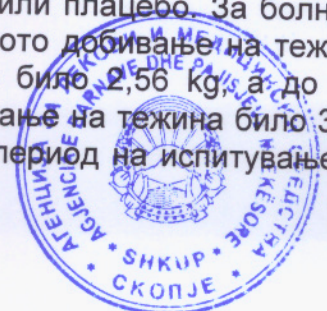


инциденција на екстрапирамидалните симптоми била 5,4% за кветиапин таблети со продолжено ослободување и 3,2% за плацебо. При краткорочни, плацебо контролирани монотерапевтски клинички испитувања кај постари болни со големо депресивно нарушување, групната инциденција на екстрапирамидалните симптоми била 9,0% за кветиапин таблети со продолжено ослободување и 2,3% за плацебо. И при биполарна депресија и големо депресивно нарушување на инциденциите на одделни штетни настани (на пр. акатизија, екстрапирамидално нарушување, тремор, дискинезија, дистонија, немир, неволни мускулни контракции, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) не преминувале 4% ниту во една терапевтска група.

При краткорочни, плацебо контролирани испитувања (во распон од 3 до 8 седмици) со фиксни дози (50 mg/ден до 800 mg/ден), просечната вредност на зголемување на тежината на болните лекувани со кветиапин варираше од 0,8 kg за дневна доза од 50 mg до 1,4 kg за дневна доза од 600 mg (со понизок прираст за дневна доза од 800 mg), во споредба со 0,2 kg кај болни кои примале плацебо. Процентот на болни лекувани со кветиапин кои добиле $\geq 7\%$ телесна тежина варираше од 5,3% за дневна доза од 50 mg до 15,5% за дневна доза од 400 mg (со понизок прираст за дневна доза од 600 и 800 mg), во споредба со 3,7% за болни кои примале плацебо.

Шестседмичното рандомизирано испитување при кое се споредувала примената на литиум и лекот кветиапин во форма на таблети со продолжено ослободување наспроти плацебо и лекот кветиапин во форма на таблети со продолжено ослободување кај возрасни болни со акутна манија, укажало на тоа дека комбинацијата со лекот кветиапин во форма на таблети со продолжено ослободување и литиум предизвикува повеќе штетни настани (63% наспроти 48% кај примена на лекот кветиапин во форма на таблети со продолжено ослободување во комбинација со плацебо). Резултатите за безбедноста на примената покажале поголеми инциденции на екстрапирамидни симптоми, кои се пријавени кај 16,8% болни во групата на која е додаван литиум и кај 6,6% болни во групата на која е додаван плацебо, од кои кај повеќето опфаќа тремор, пријавен кај 15,6% болни во групата на која е додаван литиум и кај 4,9% болни во групата на која е додаван плацебо. Инциденцијата на сомноленција била поголема во групата која примала кветиапин во форма на таблети со продолжено ослободување со литиум (12,7%) отколку во групата која примала кветиапин во форма на таблети со продолжено ослободување со плацебо (5,5%). Освен тоа, поголем процент на болни во групата на која е додаван литиум (8,0%) имал зголемување на телесната тежина ($\geq 7\%$) на крајот на лекувањето во споредба со болните од групата на која е додаван плацебо (4,7%).

Подолгорочните испитувања за превенција на релапсот имале и период од отворен тип (во опсег од 4 до 36 седмици) за време на кој болните се лекувани со кветиапин, по што следеше период на рандомизирано повлекување во кој испитаниците се рандомизирани во групи со кветиапин или плацебо. За болните кои се рандомизирани во групата со кветиапин просечното добивање на тежина за време на периодот на испитување од отворен тип било 2,56 kg, а до 48. седмица на рандомизацискиот период просечното добивање на тежина било 3,22 kg во споредба со почетните вредности на отворениот период на испитувањето.



За болни кои се рандомизирани во групата со плацебо просечното добивање на тежина за време на отворениот период на испитување било 2,39 kg, а до 48. седмица на рандомизацискиот период просечното добивање на тежина било 0,89 kg во споредба со почетните вредности на отворениот период на испитувањето.

Во плацебо контролираните испитувања кај постари болни со психоза која е поврзана со деменција, инциденцијата на цереброваскуларните штетни настани на 100 болен-година не била поголема кај болни лекувани со кветиапин во однос на болни кои добивале плацебо.

При сите краткорочни, плацебо контролирани клинички испитувања во кои кветиапинот е применет како монотерапија, инциденцијата на најмалку една појава на поместување до бројот на неутрофили понизок од $1,5 \times 10^9/L$, кај болни кои пред почетокот на лекувањето имале број на неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/L$, била 1,9% во групата болни кои се лекувани со кветиапин во споредба со 1,5% кај болни лекувани со плацебо. Инциденцијата на поместување на $>0,5$ - $<1,0 \times 10^9/L$ била еднаква (0,2%) кај болни лекувани со кветиапин како и кај болни лекувани со плацебо. Кај сите клинички испитувања (плацебо контролирани, отворени испитувања, испитувања со активен лек компаратор) кај болни кои пред почетокот на лекувањето имале број на неутрофили $\geq 1,5 \times 10^9/L$, инциденцијата на најмалку една појава на поместување до број на неутрофили понизок од $<1,5 \times 10^9/L$ била 2,9% и на $<0,5 \times 10^9/L$ била 0,21% кај болни лекувани со кветиапин.

Лекувањето со кветиапин е поврзано со од дозата зависно намалување на нивото на хормони на тироидната жлезда. Инциденциите на промена во TSH биле 3,2% за кветиапин и 2,7% за плацебо. Инциденцијата на реципрочни, потенцијално клинички значајните промени за T3 или T4 и TSH во овие испитувања била ретка, и забележаните промени во нивоата на хормоните на тироидната жлезда не биле поврзани со клинички симптоматскиот хипотиреоидизам. Намалувањето на вкупниот и слободниот T4 било максимално во рамките на првите шест седмици од лекувањето со кветиапин, без понатамошно намалување за време на долгорочното лекување. Во околу 2/3 случаи, престанување на лекувањето со кветиапин било поврзано со промената на ефектот врз вкупниот и слободниот T4, без оглед на должината на лекувањето.

Катаракта / заматување на леќата

При клиничкото испитување во кое е проценуван катарактогениот потенцијал на кветиапинот (200-800 mg/ден) во однос на рisperидон (2-8 mg) кај болни со шизофренија или шизоафективно нарушување, процентот на болни со зголемен степен на заматување на леќата не бил поголем со кветиапин (4%) во споредба со рisperидон (10%) кај болни со барем 21 месец изложеност.

Педијатриска популација

Клиничка делотворност

При 3-седмично плацебо контролирано испитување испитувана е делотворноста и безбедноста на примената на кветиапинот во лекувањето на манија ($n = 284$ пациенти од САД, на возраст од 10 до -17 години). Приближно 45% од популацијата на болни имале дополнително дијагностициран ADHD.



Дополнително е спроведено 6-седмично плацебо контролирано испитување на лекување на шизофренија (n=222 пациенти, 13 -17 години). Кај двете испитувања, исклучени се болни со познат недостаток на одговор на кветиапин. Лекувањето со кветиапин е започнато со доза од 50 mg дневно, вториот ден дозата е зголемена на 100 mg на ден, и понатака е титрирана со зголемување од 100 mg поделено во две дози или три дози дневно се до целната доза (манија 400-600 mg дневно; шизофренија 400-800 mg дневно).

При испитувањето на манија, разликата во средната вредност на промената (одредено со методата на најмали квадрати – англ. LS – *least squares*) во однос на почетната вредност на вкупниот резултат од бодувањето според YMRS (*Young Mania Rating Scale*) скалата (активна материја минус плацебо) била – 5,21 за кветиапин во доза од 400 mg дневно и -6,56 за кветиапин во доза од 600 mg дневно. Стапката на одговор (YMRS подобрување $\geq 50\%$) била 64% за кветиапин во доза од 400 mg дневно, 58% за 600 mg дневно и 37% за плацебо.

При испитување на шизофренијата, разликата во LS просечната вредност на промената во однос на почетната вредност на вкупниот резултат од бодувањето според PANSS скалата (активна материја минус плацебо) изнесувала – 8,16 за кветиапин во доза од 400 mg дневно и -9.29 за кветиапин во доза од 800 mg дневно. Ниту пониска доза (400 mg дневно), ниту повисока доза (800 mg дневно) на кветиапин не биле посупериорни од плацебо земајќи го во предвид процентот на болни кај кои дошло до одговор на лекувањето, дефиниран како $\geq 30\%$ -тно намалување од вкупниот резултат на PANSS скалата. И кај болни со манија и со шизофренија поголемите дози резултирале со бројно пониска стапка на одговор.

При третото краткотрајно, плацебо контролирано испитување на монотерапија со лекот кветиапин таблети со продолжено ослободување кај деца и адолесценти (на возраст од 10-17 години) со биполарна депресија, не е докажана делотворност.

Нема достапни податоци за одржување на ефектот и за спречување на повторна појава на епизоди кај оваа возрасна група.

Клиничка безбедност

При претходно опишаните краткорочни педијатриски испитувања на кветиапин стапката на екстрапирамидни симптоми кај активно лекувани групи во однос на групите кои примале плацебо биле следните: 12,9% наспроти 5,3% при испитување на шизофренија, 3,6% наспроти 1,1% при испитување на биполарна манија и 1,1% наспроти 0% при испитување на биполарна депресија. Стапките на пораст на телесната тежина за $\geq 7\%$ од почетната вредност на телесната тежина кај активно лекувани групи во однос на групите кои примале плацебо биле следните: 17% наспроти 2,5% при испитување на шизофренија, и биполарна манија и 12,5% наспроти 6% при испитување на биполарна депресија. Стапките на настани поврзани со самоубиство кај активно лекувани групи во однос на групите кои примале плацебо биле следните: 1,4% наспроти 1,3% при испитување на шизофренија, 1,0% наспроти 0% при испитување на биполарна манија и 1,1% наспроти 0% при испитување на биполарна депресија. Во текот на продолжената фаза на следење по лекувањето при испитување на биполарна депресија, забележани се два дополнителни настани поврзани со самоубиство кај двајца болни, од кои еден за време на настанот се лекувал со кветиапин.



Долготрајна безбедност

При отвореното продолжување на акутни испитувања ($n=380$ болни) во траење од 26 седмици, со флексибилно дозирање на кветиапин во распон од 400-800 mg дневно, добиени се дополнителни безбедносни податоци. Зголемување на крвниот притисок е забележано кај деца и адолесценти, а зголемен апетит, екстрапирамидални симптоми и зголемување на серумскиот пролактин пријавени се со поголема зачестеност кај деца и адолесценти отколку кај возрасни болни (видете ги поглавјата 4.4 и 4.8). Што се однесува до порастот на телесната тежина, кога долготрајно се коригира за нормален раст, како мерка за клинички значајни промени се користи зголемување од најмалку 0,5 од стандардната 108 девијација од почетните вредности на индексот на телесната маса (BMI); тој критериум го задоволиле 18,3% болни лекувани со кветиапин најмалку 26 седмици.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција

Кветиапинот по перорална примена добро се апсорбира и опсежно се метаболизира. Употребата со храна не влијае значајно врз биорасположивоста на кветиапинот. Во состојба на динамичка рамнотежа, максималните моларни концентрации на активниот метаболит норкветиапин изнесувале 35% од оние забележани за кветиапин. Фармакокинетиката на кветиапинот и норкветиапинот е линеарна во рамките на одобрениот распон на дози.

Дистрибуција

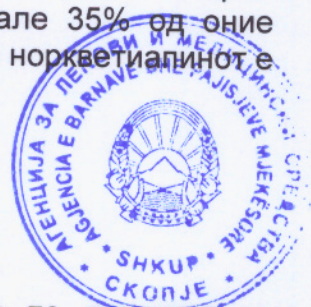
Околу 83% од кветиапин се врзува за протеините на плазмата.

Биотрансформација

Кветиапинот опсежно се метаболизира во црниот дроб, па по примена на радиоактивен кветиапин, резултатното соединение учествува со помалку од 5% од лекот во непроменета форма во урината и фецесот.

In vitro испитувањата утврдиле дека CYP3A4 основниот ензим е одговорен за метаболизмот на кветиапинот посредуван со цитохром P450. Норкветиапинот главно се создава и елиминира преку CYP3A4.

Приближно 73% од радиоактивноста се излучува во урината и 21% во фецесот. Кветиапинот и неколку негови метаболити (вклучувајќи го норкветиапинот) се покажале како слаби инхибитори на хуманиот цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 *in vitro*. Инхибицијата на CYP *in vitro* забележана е само кај концентрации 5 до 50 пати поголеми од оние забележани во распон на дози од 300 до 800 mg дневно кај луѓе. Врз основа на овие *in vitro* резултати, не е веројатно дека истовремената примена на кветиапин со други лекови ќе предизвика клинички значајна инхибиција на цитохромот P450 посредувана со метаболизмот на другиот лек. Од испитувањата врз животни, се покажало дека кветиапинот може да ги индуцира цитохром P450 ензимите. При посебно испитување на интеракциите кај психотични болни не е докажана зголемена активност на цитохром P450 по примена на кветиапин.



Елиминација

Полувремето на елиминација за кветиапин изнесува приближно 7 часа, а за норкветиапин 12 часа.

Просечниот моларен удел на слободниот кветиапин и активниот метаболит од човечката плазма, норкветиапин, излачен во урината помал е од 5%.

Посебни групи на болни

Пол

Кинетиката на кветиапинот не се разликува кај мажи и жени.

Постари болни

Средната вредност на клиренсот на кветиапинот кај постари лица приближно е 30 до 50% помала отколку кај возрасни лица на возраст од 18 до 65 години.

Оштетување на функцијата на бубрезите

Средната вредност на плазматскиот клиренс на кветиапинот се намалува за околу 25% кај болни со тешко оштетување на функцијата на бубрезите (клиренс на креатининот помал од $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), но индивидуалните вредности на клиренсот се наоѓаат во рамките на опсегот на нормалните вредности.

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Средната вредност на клиренсот на кветиапинот во плазмата приближно е намалена за 25% кај лица со познато оштетување на функцијата на црниот дроб (стабилна цироза на црниот дроб предизвикана од алкохол).

Бидејќи кветиапинот опсежно се метаболизира во црниот дроб, кај популацијата со оштетена функција на црниот дроб се очекува зголемување на кветиапин во плазмата. Кај овие болни може да биде потребно приспособување на дозата (видете го поглавјето 4.2).

Педијатриска популација

Фармакокинетички податоци се добиени на примерок од девет деца на возраст од 10 до 12 години и 12 адолесценти кои биле во состојба на динамична рамнотежа со 400 mg кветиапин два пати дневно. Во состојба на динамична рамнотежа, нивото на нормализираното оригинално соединение во плазмата, кветиапинот, кај деца и адолесценти (10-17 години) главно било слично на она кај возрасните, иако $C_{\max}$ кај децата бил на горната граница на распонот забележан кај возрасни. AUC и $C_{\max}$ за активниот метаболит, норкветиапин, биле повисоки, приближно 62% и 49% кај деца (10-12 години) и 28% и 14% кај адолесценти (13-17 години) во споредба со возрасни.

5. 3. ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Во серијата на *in vitro* и *in vivo* испитувања, генотоксичноста не била докажана. Кај лабораториските животни, при клинички значајни нивоа на изложувања на лекот, иако сè уште не се потврдени во долготрајно клиничко испитување, забележани се следните девијации: кај стаорци таложењето на пигмент во тироидната жлезда, кај макаки мајмуни хипертрофија на фоликуларните клетки на тироидната



жлезда, намалување на концентрацијата на ТЗ хормоните во плазмата, пад на концентрацијата на хемоглобин и пад на бројот на црвените и белите крвни зрнца; а кај кучиња заматување на леќата и катарактот. (За катаракт/заматување на леќата видете го поглавјето 5.1).

При испитување на ембриофеталната токсичност кај зајаци феталната инциденција на карпалната/тарзалната флексура била зголемена. Овој ефект се појавил во присутност на очигледни ефекти врз мајката, како што е намален пораст на телесната тежина. Овие ефекти биле видливи при нивоа на изложеност на мајката кои биле слични или незначително поголеми од изложеноста кај луѓе при максимална терапевтска доза. Важноста на овој наод за луѓето не е позната. При испитувања на плодноста кај стаорци, забележано е маргинално намалување на машката плодност и лажна бременост, продолжено ниво на диеструсот, продолжен прекоитален интервал и намалена стапка на бременост. Овие ефекти се поврзани со зголемени нивоа на пролактин и не се директно важни за луѓето заради разликата меѓу видовите во хормоналната контрола на репродукцијата.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро на таблетата

хипромелоза
калциум хидрогенфосфат дихидрат
лактоза монохидрат
пченкарен скроб
натриум скробгликолат, вид А
магнезиум стеарат
целулоза, микрокристална
талк
силициум-диоксид, колоиден, безводен

Филм-обвивка

КЈУ-ПИН 25 mg таблети:
железо оксид, црвен (E172)
железо оксид, жолт (E172)
хипромелоза
титаниум диоксид (E171)
макрогол 400
sunset yellow (E110)

КЈУ-ПИН 100 mg таблети:
железо оксид, жолт (E172)
хипромелоза
титаниум диоксид (E171)
макрогол 400

КЈУ-ПИН 200 mg таблети:
хидроксипропил целулоза



хипромелоза
титаниум диоксид (E171)
талк

6.2. ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

6.3. РОК НА УПОТРЕБА

3 години.

6.4. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Нема посебни мерки за чување на лекот.

6.5. ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

Q-PIN 25 mg филм-обложени таблети: 60 (2 x 30) таблети во PVC/Al блистер.
Q-PIN 100 mg филм-обложени таблети и Q-PIN 200 mg филм-обложени таблети: 60 (4 x 15) таблети во PVC/Al блистер.

6.6. УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ

Нема посебни барања за отстранување.

Неискористениот лек или отпадниот материјал треба да се отстрани согласно со националните прописи

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје

ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија
застапник на производителот Белупо, лекови и козметика д.д.
Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Q-PIN 25 mg таблети:

Q-PIN 100 mg таблети:

Q-PIN H 200 mg таблети:

9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Q-PIN 25 mg таблети:

Q-PIN 100 mg таблети:

Q-PIN 200 mg таблети:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

....., 2019

