

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20080237/35
Разрешение №	BG/MA/MP - 66300 - 1 15-08-2024
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Теваквел 100 mg филмирани таблетки
Tevaquel 100 mg film-coated tablets

Теваквел 200 mg филмирани таблетки
Tevaquel 200 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Теваквел 100 mg филмирани таблетки

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

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 57 mg лактоза и 0,124 mg сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110).

Теваквел 200 mg филмирани таблетки

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

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 113 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Теваквел 100 mg филмирани таблетки

Светлооранжева, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка, с гравирани надпис "100" от едната страна на таблетката и гладка от другата.

Теваквел 200 mg филмирани таблетки

Бяла до почти бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка, с гравирани надпис "200" от едната страна на таблетката и гладка от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Кветиапин е показан за:

- Лечение на шизофрения
- Лечение на биполарно разстройство
 - За лечение на умерено тежки до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство
 - За лечение на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство
 - За превенция на рецидиви на манийни или депресивни епизоди при пациенти с биполарно разстройство, които в миналото са се повлияли от лечение с кветиапин.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

За всяко показание съществуват различни схеми на дозиране. Затова трябва да се гарантира, че всеки пациент получава ясна информация за подходящата дозировка за своето състояние.

Възрастни

За лечение на шизофрения

За лечение на шизофрения кветиапин трябва да се прилага два пъти дневно. Общата дневна доза за първите четири дни от терапията е 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4).

От Ден 4 дозата трябва да бъде титрирана до обичайната ефективна доза от 300 до 450 mg дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на всеки пациент, дозата може да бъде адаптирана в границите от 150 mg до 750 mg дневно.

За лечение на умерено тежки до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство

За лечение на манийни епизоди асоциирани с биполарно разстройство, кветиапин трябва да се прилага два пъти дневно. Общата дневна доза за първите 4 дни от терапията е 100 mg (Ден 1), 200 mg (Ден 2), 300 mg (Ден 3) и 400 mg (Ден 4). Последващо адаптиране на дозата до 800 mg дневно до Ден 6 трябва да бъде направено с нарастване с не повече от 200 mg дневно.

Дозата може да бъде адаптирана в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на всеки пациент в границите от 200 до 800 mg дневно. Обичайната ефективна доза е в границите от 400 до 800 mg дневно.

За лечение на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство

Кветиапин трябва да се прилага веднъж дневно преди лягане. Тоталната дневна доза за първите четири дни от терапията е 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4).

Препоръчителната дневна доза е 300 mg. В клинични проучвания в групата получавала доза от 600 mg не са наблюдавани допълнителни благоприятни ефекти в сравнение с групата, приемала 300 mg (вж. точка 5.1). Отделни пациенти може да се повлияят благоприятно от доза 600 mg.

Дозировки по-високи от 300 mg трябва да се започват от лекари с опит в лечението на биполарно разстройство. При отделни пациенти, при съмнение за развитие на толеранс, клиничните проучвания са показали, че може да се обсъди намаляване на дозата до минималната от 200 mg.

За превенция на рецидиви при пациенти с биполарно разстройство

За превенция на рецидиви при пациенти с манийни, смесени или депресивни епизоди на биполарно разстройство, пациентите, които са отговорили на лечението с кветиапин в острата фаза на биполарно разстройство трябва да продължат терапията в същата доза. Дозата може да се адаптира в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент в рамките на 300 до 800 mg дневно, прилагани два пъти дневно. Важно е за поддържаща терапия да се използва най-ниската ефективна доза.

Пациенти в старческа възраст

Подобно на останалите антипсихотици, кветиапин трябва да се използва внимателно при пациенти в старческа възраст, особено в периода на първоначално определяне на дозата. Може да се наложи скоростта, с която се титрира дозата да е по-бавна, а дневната терапевтична доза да е по-ниска от обичайната за по-млади пациенти, в зависимост от клиничния отговор и индивидуалната поносимост на пациента. Средният плазмен клирънс на кветиапин е бил редуциран с 30-50% при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти. Ефикасността и безопасността не са оценявани при пациенти на възраст над 65 години с депресивни епизоди в рамките на биполарно разстройство.



Педиатрична популация

Кветиапин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липса на данни, които биха подкрепили употребата в тази възрастова група. Наличните доказателства от плацебо контролирани клинични проучвания са представени в точки 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Кветиапин се метаболизира в голяма степен от черния дроб. Затова кветиапин трябва да се използва предпазливо при пациенти с известно чернодробно увреждане, особено по време на периода на първоначално определяне на дозата.

Пациенти с известно чернодробно увреждане трябва да започнат лечението с дневна доза от 25 mg. Дозата трябва да се повишава с увеличаване от 25 до 50 mg дневно до постигане на ефективна доза в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на всеки пациент.

Начин на приложение

Перорално приложение

Кветиапин може да се прилага със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременното приложение на инхибитори на цитохром P450 3A4 като HIV-протеазни инхибитори, азолови антифунгални продукти, еритромицин, кларитромицин и нефазодон е противопоказано. (Вижте също точка 4.5.)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като кветиапин има няколко показания, профилът на безопасност трябва да се обсъди по отношение диагнозата на всеки отделен пациент и прилаганата доза.

Педиатрична популация

Кветиапин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липса на данни, които биха подкрепили употребата в тази възрастова група. Клиничните проучвания с кветиапин са показали, че в допълнение към известния профил на безопасност при възрастни (вж. точка 4.8), при деца и юноши е била наблюдавана по-висока честота на определени нежелани реакции (повишен апетит, повишение на серумния пролактин, повръщане, ринит и синкоп) или може да имат различни последствия при деца и юноши (екстрапирамидни симптоми и раздразнителност), а за една е установено, че не е наблюдавана в проучвания с възрастни пациенти (повишение на артериалното налягане). При деца и юноши са наблюдавани и промени във функцията на щитовидната жлеза.

Дългосрочното въздействие на лечението с кветиапин върху растежа и развитието не е проучвано за период по-дълъг от 26 седмици. Не са известни и дългосрочните ефекти върху когнитивното и поведенческо развитие.

По време на плацебо контролирани клинични проучвания при деца и юноши, приложението на кветиапин е свързано с повишена честота на екстрапирамидните симптоми (ЕПС) в сравнение с пациенти, получавали плацебо за лечение на шизофрения, биполарна мания и биполарна депресия (вж. точка 4.8).



Опити за самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване

Депресията при биполарно разстройство се придружава от повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и опити за самоубийство (суицидно-свързани събития). Този риск персистира до установяване на клинично значима ремисия. Тъй като през първите няколко седмици от лечението може и да не се наблюдава подобрене, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани до поява на подобрене. Обобщения клиничен опит показва, че рискът от опит за самоубийство може да е повишен в началните етапи от възстановяването.

Освен това лекарите трябва да имат предвид потенциалния риск от суицидно-свързани събития след внезапно прекратяване на лечението с кветиапин, поради наличие на известни рискови фактори за заболяването, за което е било провеждано лечение. Други психиатрични състояния, за които се предписва кветиапин също може да са свързани с повишен риск от суицидно-свързани събития. Освен това тези състояния може да бъдат придружаващи големия депресивен епизод. При лечението на големи депресивни епизоди трябва да се имат предвид същите предпазни мерки, както при лечението на пациенти с други психиатрични заболявания.

За пациенти с анамнеза за суицидно-свързани събития или такива, които са с изразена степен на суицидна идеация преди започване на лечението, е известно че са с повишен риск от мисли за самоубийство или опити за самоубийство и трябва да бъдат обект на внимателно наблюдение по време на лечението. Един мета-анализ на плацебо контролирани клинични проучвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психични нарушения е показал повишен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациенти под 25-годишна възраст.

Лекарствената терапия трябва да се провежда с непосредствено наблюдение на пациентите, в частност на тези с висок риск, особено в ранните етапи от лечението и след промяна на дозата. Пациентите (и хората, които се грижат за пациентите) трябва да бъдат бдителни за необходимостта от контрол за каквото и да е влошаване на клиничното състояние, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, и при поява на такива симптоми незабавно да потърсят лекарски съвет.

В краткосрочни плацебо контролирани клинични проучвания на пациенти с големи депресивни епизоди в хода на биполарно разстройство, е установен повишен риск от суицидно-свързани събития при млади възрастни пациенти (под 25-годишна възраст), които са били на лечение с кветиапин в сравнение с тези, които са били на лечение с плацебо (3,0% спрямо 0% съответно). Ретроспективно, базирано на популация проучване на кветиапин за лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство е показало повишен риск от самонараняване и самоубийство при пациенти на възраст 25-64 години без анамнеза за самонараняване при употреба на кветиапин с други антидепресанти.

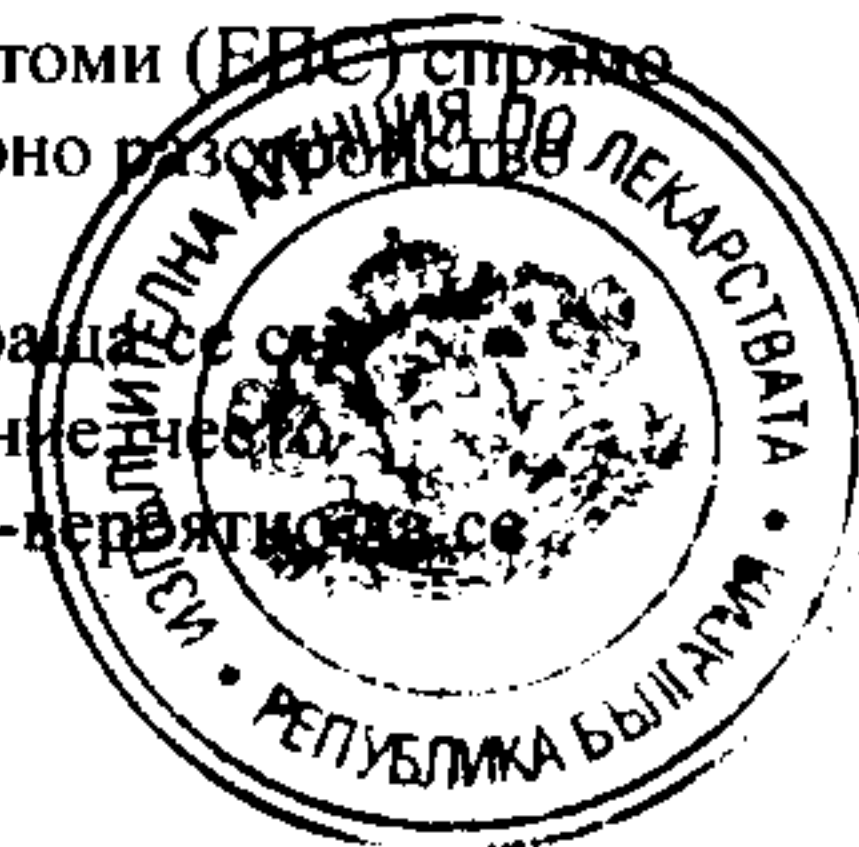
Метаболитен риск

Като се има предвид наблюдавания риск от влошаване на метаболитния профил, в това число промени в телесното тегло, кръвната захар (вж. хипергликемия) и липидите, които се наблюдават в клиничните проучвания, метаболитните параметри на пациентите трябва да се оценяват при започване на лечението и промените в тези параметри трябва да се контролират редовно по време на лечението. Влошаването на тези параметри трябва да се лекува, както е подходящо от клинична гледна точка (вж. също точка 4.8).

Екстрапирамидни симптоми

В плацебо контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти, приложението на кветиапин е било свързано с повишена честота на екстрапирамидните симптоми (ЕПС) спрямо плацебо при пациенти лекувани за големи депресивни епизоди при биполарно разстройство (вж. точки 4.8 и 5.1).

Употребата на кветиапин се свързва с развитието на акатизия, характеризираща се с субективно неприятно или дистрес-безпокойство и необходимост от движение често придружено от невъзможност за оставане в спокойно състояние. Това е най-вероятно да се



прояви през първите няколко седмици от началото на лечението. При пациенти, които развият тези симптоми, повишаването на дозата може да е опасно.

Тардивна дискинезия

Ако се появят признаци и симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се обмисли намаляване на дозата или спиране на лечението. Симптомите на тардивна дискинезия може да се влошат или дори да се появят след спиране на лечението (вж. точка 4.8).

Сомнолентност и замаяност

Лечението с кветиапин се придружава от сомнолентност и съответните симптоми като седация (вж. точка 4.8). В клинични проучвания за лечение на пациенти с биполарна депресия, началото на тези симптоми обикновено е било в рамките на 3 дни след започване на лечението, и е било предимно с лека до умерена интензивност. Пациентите, получили тежка форма на сомнолентност може да се нуждаят от по-чести контакти през първите две седмици след появата ѝ или до подобрение на симптомите, или трябва да се обсъди прекратяване на лечението.

Ортостатична хипотония

Лечението с кветиапин е било свързано с ортостатична хипотония и замаяност (вж. точка 4.8), която подобно на сомнолентността се е появявала обикновено в периода на първоначално титриране на дозата. Това би могло да повиши честотата на случайното нараняване (падане), особено в популацията от пациенти в старческа възраст. Затова пациентите трябва да бъдат съветвани да са предпазливи докато опознаят потенциалните ефекти на лечението.

Кветиапин трябва да се прилага предпазливо при пациенти с анамнеза за сърдечносъдово заболяване, цереброваскуларно заболяване или състояния, предразполагащи към хипотония. Трябва да се има предвид редукция на дозата или по-постепенното ѝ титриране, ако се появи ортостатична хипотония, по-специално при пациенти с придружаващо сърдечно-съдово заболяване.

Синдром на сънна апнея

Съобщава се за синдром на сънна апнея при пациенти, приемащи кветиапин. При пациенти, приемащи едновременно лекарствени продукти, потискащи централната нервна система, и които имат анамнеза или рискови фактори за сънна апнея, като наднормено тегло/затлъстяване или мъжки пол, кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание.

Припадъци

В контролирани клинични проучвания не е имало разлика в честотата на припадъците при пациенти лекувани с кветиапин или с плацебо. Липсват данни относно честотата на припадъците при пациенти с анамнеза за конвулсивни разстройства. Както и при другите антипсихотици, по време на лечение на пациенти с анамнеза за припадъци е необходимо внимание (вж. точка 4.8).

Невролептичен малигнен синдром

Невролептичният малигнен синдром се асоциира с антипсихотична терапия, включително кветиапин (вж. точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, нарушен психичен статус, мускулна ригидност, автономна нестабилност и повишена креатин фосфокиназа. При такова събитие употребата на кветиапин трябва да бъде прекратена и да се приложи подходящо лечение.

Серотонинов синдром

Съпътстващото приложение на Теваквел и други серотонинергични средства като МАО-инхибитори, селективни инхибитори на реуптейка на серотонин (SSRI), инхибитори на реуптейка на серотонин и норадреналин (SNRI) или трициклични антидепресанти може да доведе до серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точка 4.3).



Ако съпътстващото лечение с други серотонинергични средства е клинично оправдано, препоръчва се внимателно наблюдение на пациента, особено по време на започване на лечението и повишаване на дозата. Симптомите на серотонинов синдром може да включват промени в психичния статус, вегетативна нестабилност, невромускулни нарушения и/или стомашно-чревни симптоми.

При съмнение за серотонинов синдром трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на терапията в зависимост от тежестта на симптомите.

Тежка неутропения и агранулоцитоза

В клинични проучвания с кветиапин е съобщавано за тежка неутропения (неутрофилен брой $< 0,5 \times 10^9/l$). Повечето случаи на неутропения се появяват в рамките на няколко месеца от началото на терапията с кветиапин. Не е установена връзка с прилаганата доза. По време на постмаркетинговия опит, някои случаи са били фатални. Възможните рискови фактори за неутропения включват предшестващ нисък брой на левкоцитите (WBC) и анамнеза за неутропения индуцирана от някои лекарства. Въпреки това, някои случаи са настъпили при пациенти без предшестващи рискови фактори. Употребата на кветиапин трябва да бъде прекратена при пациенти с брой на неутрофилите $< 1,0 \times 10^9/l$. Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция, а броят на неутрофилите да се проследява (докато не надхвърли $1,5 \times 10^9/l$) (вж. точка 5.1).

При пациенти с инфекция или повишена температура, особено при липсата на ясен(ни) предразполагащ(и) фактор(и), трябва да се има предвид вероятността от развитие на неутропения и трябва да се лекува както е подходящо от клинична гледна точка.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават незабавно за появата на признаци/симптоми на агранулоцитоза или инфекция (напр. повишена температура, слабост, летаргия или болки в гърлото) по всяко време при лечението с кветиапин. При такива пациенти трябва своевременно да се изследва броя на левкоцитите (WBC) и абсолютния брой на неутрофилите (ANC), особено при отсъствие на предразполагащи фактори.

Антихолинергични (мускаринови) ефекти

Норкветиапин, който е активен метаболит на кветиапин притежава умерен до силен афинитет към няколко подвида мускаринови рецептори. Това допринася за поява на нежелани лекарствени реакции, вследствие на антихолинергични ефекти, когато кветиапин се използва в препоръчителните дози, когато се използва едновременно с други лекарства, които имат антихолинергично действие и в случай на предозиране. Кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, които имат антихолинергични (мускаринови) ефекти. Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с настояща диагноза или с анамнестични данни за задръжка на урина, клинично значимо хипертрофия на простатата, чревна непроходимост или свързани с тях състояния, повишено вътреочно налягане или закритоъгълна глаукома. (Вижте точки 4.5, 4.8, 5.1 и 4.9)

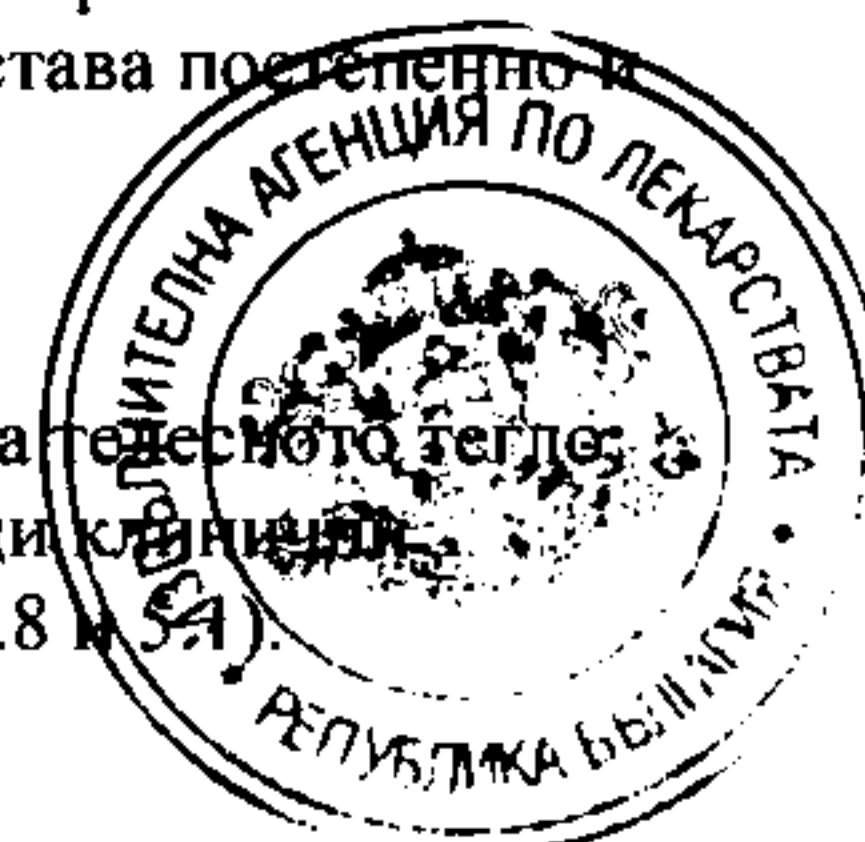
Взаимодействия

Виж точка 4.5.

Едновременна употреба на кветиапин с мощни индуктори на чернодробните ензими като карбамазепин или фенитоин, съществено понижава плазмените концентрации на кветиапин, което би променило ефикасността на терапията с кветиапин. При пациенти, които приемат индуктори на чернодробните ензими, лечение с кветиапин трябва да започва само ако лекуващият лекар счита, че ползите от кветиапин надвишават рисковете от отстраняване на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в индуктора да става постепенно и ако е необходимо да бъде заменен от неиндуктор (напр. натриев валпроат).

Телесно тегло

При пациенти лекувани с кветиапин са били съобщени случаи на покачване на телесното тегло, затова пациентите трябва да бъдат мониториран като се използват подходящи клинични методи и съобразно използваните ръководства за антипсихотици (вж. точки 4.8 и 5.1).



Хипергликемия

Има редки съобщения за хипергликемия и/или развитие, или влошаване на захарен диабет, понякога придружени с кетоацидоза или кома, включително и фатални случаи (вж. точка 4.8). В някои случаи това е било предшествано от покачване на телесното тегло, което би могло да е предразполагащ фактор. В съответствие с използваните ръководства за антипсихотици се препоръчва използване на подходящи клинични методи за мониториране. Пациентите, които се лекуват с какъвто и да е антипсихотик, включително кветиапин, трябва да бъдат наблюдавани за белези и симптоми на хипергликемия (като полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а при пациенти със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет, трябва редовно да се провеждат изследвания за влошаване на гликемичния контрол. Редовно трябва да се контролира и телесното тегло.

Липиди

В клинични проучвания с кветиапин е било наблюдавано повишение на триглицеридите, LDL и общия холестерол и понижение на HDL-холестерола (вж. точка 4.8). Промените в липидния профил трябва да бъдат лекувани в съответствие с актуалните клинични ръководства.

Удължаване на QT-интервала

В клинични проучвания и употреба в съответствие с КХП, кветиапин не е бил асоцииран с персистиращо удължаване на абсолютните QT-интервали. В периода след пускане на пазара е било съобщавано за удължаване на QT-интервала при употреба на кветиапин в терапевтични дози (вж. точка 4.8) и при предозиране (вж. точка 4.9). Както и при други антипсихотици, и кветиапин трябва да се предписва внимателно при пациенти със сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължаване на QT-интервала. Необходимо е също така повишено внимание, когато кветиапин се предписва едновременно с лекарства, за които се знае, че удължават QT-интервала или с невролептици, особено при пациенти в старческа възраст, пациенти със синдром на вроден удължен QT интервал, конгестивна сърдечна недостатъчност, хипертрофия на сърцето, хипокалиемия или хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

Кардиомиопатия и миокардит

Има съобщения за кардиомиопатия и миокардит при клинични проучвания и по време на постмаркетинговия опит (вж. точка 4.8). При пациенти със съмнение за кардиомиопатия или миокардит, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с кветиапин.

Тежки кожни нежелани реакции

Много рядко при лечение с кветиапин са съобщавани тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN), остра генерализирана екзантемна пустулоза (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), еритема мултиформе (erythema multiforme, EM) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или фатални. SCARs обикновено се проявяват с един или няколко от следните симптоми: обширен кожен обрив, който може да се характеризира със сърбеж или пустули, ексфолиативен дерматит, висока температура, лимфаденопатия и възможна еозинофилия или неутрофилия. Повечето от тези реакции се появяват в рамките на 4 седмици от започване на лечението с кветиапин, някои DRESS реакции възникват в рамките на 6 седмици от започване на лечението с кветиапин. Ако се появят признаци и симптоми, наподобяващи тези тежки кожни реакции, трябва незабавно да се прекрати приема на кветиапин и да се обмисли алтернативно лечение.

Прекратяване на лечението

След внезапно спиране на кветиапин са съобщени остри симптоми на отнемане като главоболие, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяност и раздразнителност. Препоръчва се постепенно спиране на лечението за период от най-малко една до две седмици (вж. точка 4.8).

Пациенти в старческа възраст с психоза асоциирана с деменция

Кветиапин не е одобрен за лечение на психоза асоциирана с деменция.



В рандомизирани, плацебо контролирани клинични проучвания в популация с деменция на лечение с някои атипични антипсихотици, е било наблюдавано приблизително 3-кратно повишение на риска от мозъчно-съдови нежелани реакции. Механизмът за това повишение на риска не е известен. Повишаване на риска не може да се изключи и за други антипсихотици или други групи пациенти. Кветиапин трябва да се използва предпазливо при пациенти с рискови фактори за инсулт.

В мета анализ на атипични антипсихотици е било съобщено, че пациенти в старческа възраст с психоза свързана с деменция са с повишен риск от смърт в сравнение с плацебо. В две 10-седмични плацебо контролирани проучвания на кветиапин в същата популация пациенти (n=710; средна възраст 83 години; възрастов диапазон 56-99 години), смъртността в групата пациенти на лечение с кветиапин е била 5,5% спрямо 3,2% в групата пациенти на лечение с плацебо. Пациентите в тези проучвания са починали вследствие на различни причини, които са в съответствие с очакванията за тази популация.

Пациенти в старческа възраст с болест на Паркинсон/паркинсонизъм

Ретроспективно, базирано на популация проучване на кветиапин за лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство е показало повишен риск от смърт по време на употреба на кветиапин при пациенти на възраст > 65 години. Такава връзка не е съществувала, когато пациентите с паркинсонизъм са били изключени от анализа. Необходимо е повишено внимание, ако кветиапин се предписва на пациенти в старческа възраст и с паркинсонизъм.

Дисфагия

При лечение с кветиапин е било докладвано за дисфагия (вж. точка 4.8). Кветиапин трябва да се използва предпазливо при пациенти с риск за аспирационна пневмония.

Констипация и чревна обструкция

Констипацията е рисков фактор за чревна обструкция. Има съобщения за констипация и чревна обструкция при употреба на кветиапин (вж. точка 4.8). Те включват фатални случаи при пациенти, които са с по-висок риск от чревна непроходимост, включително тези, получаващи едновременно много лекарства, които понижават чревния мотилитет и/или не могат да съобщават симптоми на констипация. Пациентите с чревна непроходимост/илеус трябва да се проследяват внимателно и при необходимост да се включат спешни мерки.

Венозна тромбоемболия (ВТЕ)

При употреба на антипсихотични лекарствени продукти са били докладвани случаи на венозна тромбоемболия (ВТЕ). Тъй като пациентите лекувани с антипсихотици често са с придобити рискови фактори за ВТЕ, преди и по време на лечение с кветиапин трябва да се идентифицират всички възможни рискови фактори и да се предприемат профилактични мерки.

Панкреатит

В клиничните проучвания и от постмаркетинговия опит са съобщавани случаи на панкреатит. Сред постмаркетинговите съобщения, въпреки че не всички случаи са били придружени от рискови фактори, много пациенти са имали фактори, за които е известно че са свързани с панкреатит, като повишени нива на триглицеридите (вж. точка 4.4), жлъчни камъни и консумация на алкохол.

Допълнителна информация

Данните за комбинацията на кветиапин с дивалпроекс или литий в остри, умерено тежки до тежки манийни епизоди са ограничени; все пак комбинираната терапия е била понасяна добре (вж. точки 4.8 и 5.1). Данните са показали адитивен ефект в третата седмица.

Неправилна употреба и злоупотреба

Съобщавани са случаи на неправилна употреба и злоупотреба. Трябва да се обърне особено внимание при предписване на кветиапин при пациенти с история на злоупотреба с алкохол и лекарства.



Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Сънсет жълто

Филмираните таблетки Теваквел от 100 mg съдържат сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110), който може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Предвид ефектите на кветиапин главно върху централната нервна система, кветиапин трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с други централно-действащи лекарствени продукти и алкохол.

Кветиапин трябва да се използва с повишено внимание в комбинация със серотонинергични лекарствени продукти, като MAO инхибитори, селективни инхибитори на реџптейка на серотонин (SSRI), инхибитори на реџптейка на серотонин и норадреналин (SNRI) или трициклически антидепресанти, тъй като рискът от серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние, е увеличен (вж. точка 4.4).

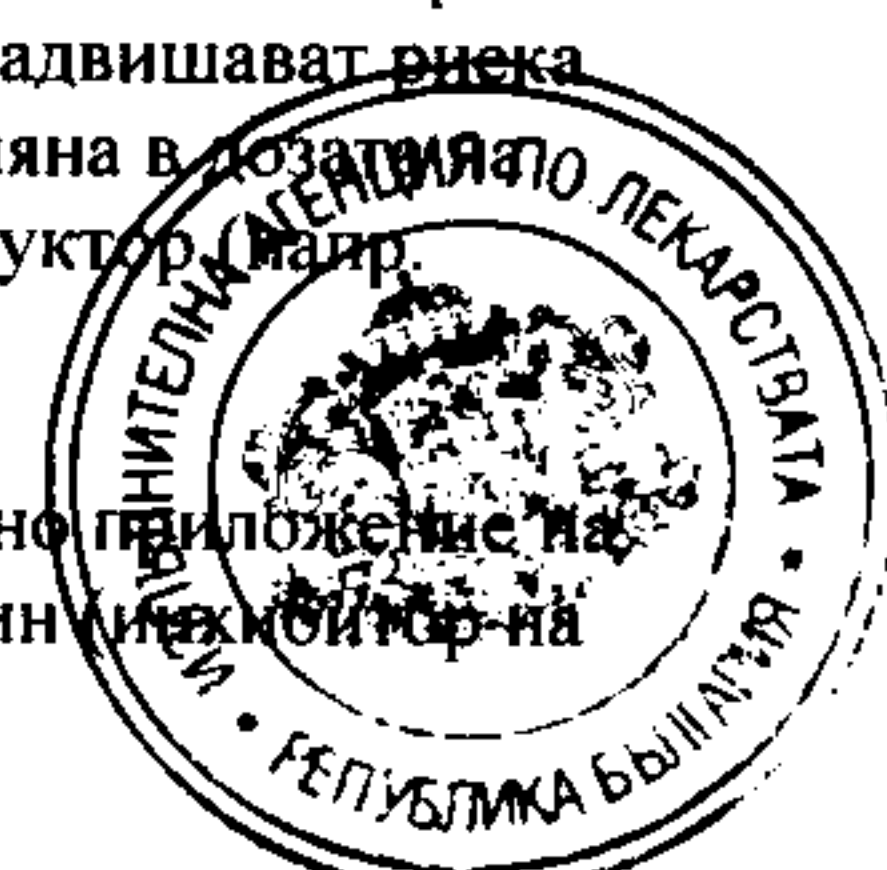
Необходимо е повишено внимание при лечение на пациенти, приемащи други лекарства, които имат антихолинергични (мускаринови) ефекти (вж. точка 4.4).

Цитохром P450 (CYP) 3A4 е ензим, който е отговорен преди всичко за цитохром P450-медирания метаболизъм на кветиапин. В едно проучване за взаимодействия при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (в доза 25 mg) с кетоконазол, известен инхибитор на CYP3A4, предизвиква 5- до 8-кратно повишаване на AUC на кветиапин. Въз основа на това едновременната употреба на кветиапин с инхибитори на CYP3A4 е противопоказана. Освен това не се препоръчва да се консумира сок от грейпфрут, докато продължава лечението с кветиапин.

В клинично проучване с многократно прилагане при пациенти за оценка на фармакокинетиката на кветиапин, даван преди или по време на терапия с карбамазепин (известен индуктор на чернодробен ензим), едновременното приложение на карбамазепин значително повишава клирънса на кветиапин. Това повишаване на клирънса редуцира системната експозиция на кветиапин (измерена посредством AUC) до средно 13% от експозицията по време на самостоятелно приложение на кветиапин; все пак при някои пациенти е бил наблюдаван по-силен ефект. Като следствие от това взаимодействие са наблюдавани по-ниски плазмени концентрации, което би могло да промени ефикасността на терапията с кветиапин.

Едновременно приложение на кветиапин и фенитоин (друг индуктор на микрозомалните ензими) е предизвикало изразено повишаване на клирънса на кветиапин с приблизително 450%. При пациенти, които приемат индуктор на чернодробните ензими, лечение с кветиапин трябва да се започва само ако лекуващият лекар прецени, че ползите от кветиапин надвишават риска от прекратяване на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна в дозата на индуктора да става постепенно и ако е необходимо да бъде заменен от неиндуктор (например натриев валпроат) (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременно приложение на антидепресанта имипрамин (известен инхибитор на CYP 2D6) или флуоксетин (инхибитор на CYP 3A4 и CYP 2D6).



Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременно приложение на антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Едновременна употреба на кветиапин и тиоридазин е предизвикала повишаване на клирънса на кветиапин с приблизително 70%.

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя след едновременното приложение с циметидин.

Фармакокинетиката на литий не се променя, когато е прилаган едновременно с кветиапин.

В едно 6-седмично, рандомизирано проучване с приложение на литий и кветиапин (с удължено освобождаване) спрямо плацебо и кветиапин (с удължено освобождаване) при възрастни пациенти с остра мания, е наблюдавана по-висока честота на екстрапирамидни събития (по-специално тремор), сънливост и наддаване на телесно тегло при групата на добавен литий, в сравнение с групата на добавено плацебо (вж. точка 5.1).

Фармакокинетиката на натриев валпроат и кветиапин не се променя в клинично значима степен при едновременно приложение. Едно ретроспективно проучване при деца и юноши, които са получавали валпроат, кветиапин или и двата продукта, е установило по-висока честота на левкопения и неутропения в комбинираната група спрямо групите на монотерапия.

Не са провеждани официални проучвания за взаимодействия при едновременно приложение със сърдечно-съдови лекарствени продукти.

Необходимо е повишено внимание когато кветиапин се използва едновременно с лекарствени продукти, за които е известно, че водят до електролитен дисбаланс или удължават QT-интервала.

Има съобщения за фалшиво-положителни резултати от ензимните имуноанализи за метадон и трициклични антидепресанти при пациенти, които са на лечение с кветиапин. Препоръчва се потвърждаване на въпросните резултати от скринингови имуноанализи с подходяща хроматографска техника.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Първи триместър

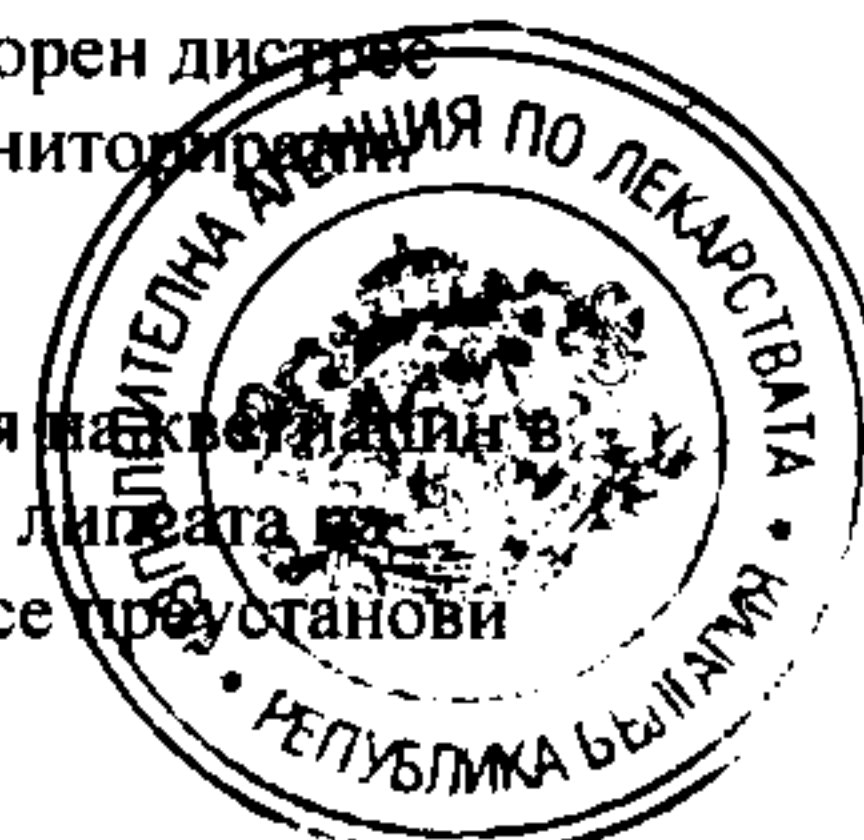
Неголям обем публикувани данни за експозиция по време на бременност (т.е. за изхода от 300 до 1 000 случая на бременност), включително индивидуални съобщения и някои обсервационни проучвания, не показват повишен риск от малформации, дължащи се на лечението. Въпреки това, въз основа на всички налични данни не може да се направи категорично заключение. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради това, кветиапин трябва да се използва по време на бременност само ако ползата оправдава потенциалния риск.

Трети триместър

При новородени, които са били изложени на действието на антипсихотици (включително кветиапин) по време на третия триместър от бременността съществува риск след раждането да се появят нежелани реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които може да варират като сериозност и продължителност. Има съобщения за симптоми на тревожност, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушено хранене. Ето защо новородените трябва да бъдат внимателно мониториранни.

Кърмене

Въз основа на много ограничени данни от публикувани съобщения за екскреция на кветиапин в кърмата, екскрецията на кветиапин в терапевтични дози е непостоянна. Поради липсата на сигурни данни, трябва да се прецени дали да се преустанови кърменето или да се преустанови



лечението с кветиапин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ефектите на кветиапин върху фертилитета при хора не са оценени. При плъхове са наблюдавани ефекти, свързани с повишени нива на пролактин, въпреки че те не са пряко приложими за хората (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Предвид главно ефектите му върху централната нервна система, кветиапин може да окаже влияние на дейности, изискващи бодрост на ума. Затова пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или да не работят с машини, докато се изясни индивидуалната чувствителност към това.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

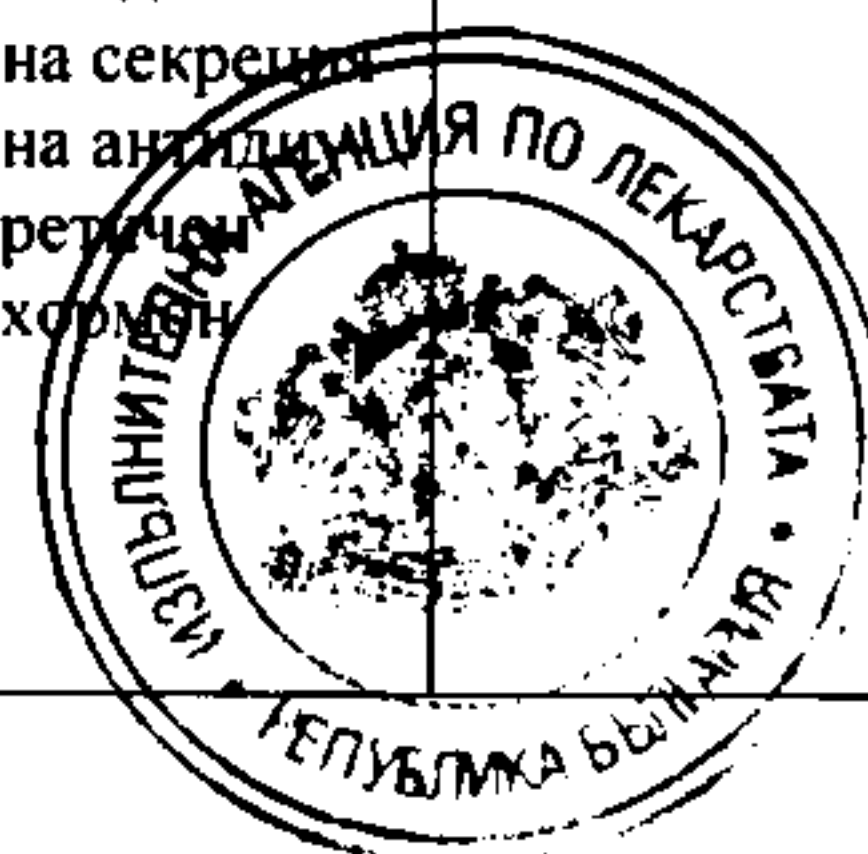
Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) с кветиапин ($\geq 10\%$) са сомнолентност, замаяност, главоболие, сухота в устата, симптоми на отнемане (спиране), повишени нива на серумните триглицериди, повишени нива на общия холестерол (предимно LDL-холестерол), понижени нива на HDL-холестерола, увеличение на телесното тегло, понижен хемоглобин и екстрапирамидни симптоми.

Честотите на нежеланите реакции свързани с терапията с кветиапин са описани в таблиците по-долу (Таблица 1), съгласно препоръчания от Съвета за международна организация на медицинските науки (Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995)) формат.

Таблица 1 НЛР, свързани с лечението с кветиапин

Нежеланите реакции са групирани според честотата както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

SOC	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Намален хемоглобин ²²	Левкопения ^{1, 28} , намален брой неутрофили, повишени еозинофили ²⁷	Неутропения ¹ , тромбоцитопения, анемия, намален брой тромбоцити ¹³	Агранулоцитоза ²⁶		
<i>Нарушения на имунната система</i>			Свръхчувствителност (включително алергични кожни реакции)		Анафилактична реакция ⁵	
<i>Ендокринни нарушения</i>		Хиперпролактинемия ¹⁵ , намаление на общия T4 ²⁴ , намаление на свободния T4 ²⁴ , Намаление на общия	Намаление на свободния T3 ²⁴ , хипотиреоидизъм ²¹		Неадекватна секреция на антидиабетичен ретинол хормон	



		T3 ²⁴ , повишаване на TSH ²⁴				
Нарушения на метаболиз- ма и храненето	Повишени нива на серумните триглице- риди ^{10,30} , повишаване на общия холестерол (предимно на LDL холесте- рола) ^{11,30} , понижаване на HDL холестерола ^{17,30} , повишаване на теглото ^{8,30}	Повишен апетит, повишена глюкоза до хиперглике- мични нива ^{6,30}	Хипонатриемия ¹⁹ , захарен диабет ^{1,5} , обостряне на съществуващ диабет	Метаболи- тен синдром ²⁹		
Психични нарушения		Патологични сънища и кошмари, суицидни мисли и суицидно поведение ²⁰		Сомнамбу- лизъм и свързани с него реакции, като говорене на сън и свързано със съня хранително разстройство		
Нарушения на нервната система	Замаяност ^{4, 16} , сомно- лентност ^{2,16} , главоболие, екстрапи- рамидни симптоми ^{1,21}	Дизартрия	Гърчове ¹ , синдром на неспокойните крака, тардивна дискинезия ^{1,5} , синкоп ^{4,16} , състояние на обърканост			
Нарушения на очите		Замъглено зрение				
Сърдечни нарушения		Тахикардия ⁴ , палпитации ²³	Удължен QT- интервал ^{1,12, 18} брадикардия ³²			Кардио- миопатия, миокардит
Съдови нарушения		Ортостатич- на хипотония ^{4,16}		Венозен тромбо- емболизъм ¹		Инсулт ³³
Респира- торни, гърдни и медиастин- ални нарушения		Диспнея ²³	Ринит			
Стомашно- чревни нарушения	Сухота в устата	Констипация, диспепсия, повръщане ²⁵	Дисфагия ⁷	Панкреатит ¹ , Интестинал- на обструкция/ илеус		
Хепато- билиарни нарушения		Повишение на серумната аланин аминотранс- фераза	Повишение на серумната аспартат аминотрансфе- раза (AST) ³	Жълтеница ⁵ , хепатит		



		(ALT) ³ , Повишени нива на гама- GT ³				
Нарушения на кожата и подкожна- та тъкан					Ангиоедем ⁵ , синдром на Stevens- Johnson ⁵	Токсична епидермална некролиза, еритема мулти- форме, остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), кожен васкулит
Нарушения на мускулно- скелетната система и съедини- телната тъкан					Рабдомио- лиза	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Задържане на урина			
Състояния свързани с бремен- ността, родовия и послеродо- вия период						Неонатален синдром на отнемане ³¹
Нарушения на репродук- тивната система и гърдата			Сексуална дисфункция	Приапизъм, Галакторея, оток на гърдата, менструални нарушения		
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложе- ние	Абстинетни симптоми (на отнемане) ^{1,9}	Лека астения, периферен оток, раздразни- телност, пирексия		Невролепти- чен малигнен синдром ¹ , хипотермия		
Изследва- ния				Повишена креатин фосфокиназа в кръвта ¹⁴		



¹ Вижте точка 4.4.

² Сомнолентност може да се появи обикновено през първите две седмици от терапията и като цяло отзвучава с продължаване приложението на кветиапин.

³ При някои пациенти на лечение с кветиапин са били наблюдавани безсимптомни повишени нива (от нормални стойности до $> 3 \times \text{ГГН}$ по което и да е време) на серумните трансаминази (ALT, AST) или гама-GT. Тези повишения обикновено са били обратими с продължаване на лечението с кветиапин.

⁴ Както и останалите антипсихотици с алфа-1 адреноблокираща активност, кветиапин може често да индуцира ортостатична хипотония асоциирана със замаяност, тахикардия, а при някои пациенти синкоп, особено в периода на първоначално титриране на дозата (вж. точка 4.4).

⁵ Изчисляването на честотата на тези нежелани реакции е направено само въз основа на данните от постмаркетинговия опит.

⁶ Кръвна захар на гладно $> 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/l}$) или след храна $> 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$) в поне един случай.

⁷ Повишение степента на дисфагия с кветиапин спрямо плацебо е било наблюдавано само в клинични проучвания при биполарна депресия.

⁸ Въз основа на $> 7\%$ повишение на телесното тегло спрямо изходното. Наблюдава се предимно в началните седмици на лечението при възрастни.

⁹ Най-често в остри, плацебо контролирани клинични проучвания с монотерапия за оценка на симптомите при прекратяване на лечението, са били наблюдавани следните симптоми на отнемане: безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяност и раздразнителност. Честотата на тези реакции е намаляла значително 1 седмица след прекратяване на лечението.

¹⁰ Триглицериди $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/l}$) (пациенти ≥ 18 години) или $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/l}$) (пациенти < 18 години) в поне един случай.

¹¹ Холестерол $\geq 240 \text{ mg/dl}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$) (пациенти ≥ 18 години) или $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 5,172 \text{ mmol/l}$) (пациенти < 18 години) в поне един случай. Много често е било наблюдавано повишение на LDL холестерола $\geq 30 \text{ mg/dl}$ ($\geq 0,769 \text{ mmol/l}$). Средната промяна при пациентите, които са получили такова повишение е била $41,7 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,07 \text{ mmol/l}$).

¹² Вижте текста по-долу.

¹³ Тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/\text{l}$ в поне един случай.

¹⁴ Въз основа на клинично проучване, съобщенията за нежелани реакции за повишени стойности на креатин фосфокиназата в кръвта не са били свързани с невролептичен малигнен синдром.

¹⁵ Нива на пролактин (пациенти > 18 години): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) мъже; $> 30 \mu\text{g/l}$ ($> 1304,34 \text{ pmol/l}$) жени по всяко време.

¹⁶ Може да доведе до припадък.

¹⁷ HDL холестерол: $< 40 \text{ mg/dl}$ ($1,025 \text{ mmol/l}$) мъже; $< 50 \text{ mg/dl}$ ($1,282 \text{ mmol/l}$) жени по всяко време.

¹⁸ Честота на пациенти, при които е било установена промяна на QT-интервала от $< 450 \text{ msec}$ до $\geq 450 \text{ msec}$ с $\geq 30 \text{ msec}$ удължаване. В плацебо контролирани клинични проучвания с кветиапин, средната промяна и честотата на пациентите с клинично значими нива на промяната са били сходни между групите на кветиапин и плацебо.

¹⁹ Промяна от $> 132 \text{ mmol/l}$ до $\leq 132 \text{ mmol/l}$ в поне един случай.

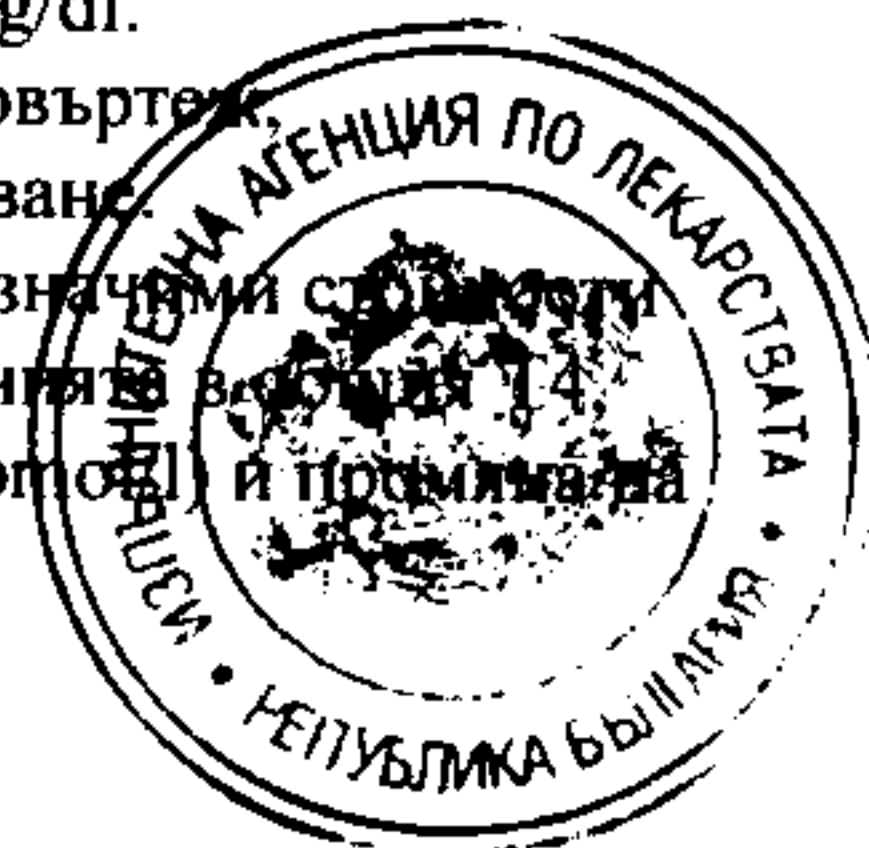
²⁰ По време на лечението с кветиапин или скоро след спиране на терапията (вж. точки 4.4 и 5.1) са били съобщени случаи на суицидна идеация и суицидно поведение.

²¹ Вижте точка 5.1

²² Във всички клинични проучвания, включително откритите продължения е било наблюдавано намаление на хемоглобина до $\leq 13 \text{ g/dl}$ ($8,07 \text{ mmol/l}$) за мъжете и, $\leq 12 \text{ g/dl}$ ($7,45 \text{ mmol/l}$) за жени в поне един случай сред 11% от пациентите с кветиапин. За тези пациентите средното максимално намаление на хемоглобина по което и да е време е било $-1,50 \text{ g/dl}$.

²³ Тези съобщения често са се появявали в комбинация с тахикардия, световъртеж, ортостатична хипотония и/или подлежащо сърдечно/респираторно заболяване.

²⁴ Въз основа на промени от нормални изходни до потенциално клинично значими стойности по всяко време след началото, във всички клинични проучвания. Отклоненията в свободния T4, общия T3 и свободния T3 са определени като $< 0,8 \times \text{ГГН}$ (pmol/l) и промяната на TTX е $> 5 \text{ mIU/l}$ по което и да е време.



²⁵ Въз основа на повишената честота на повръщане при пациенти в старческа възраст (> 65 години).

²⁶ Въз основа на промяна в броя на неутрофилите от $\geq 1,5 \times 10^9/l$ в началото до $< 0,5 \times 10^9/l$ по което и да е време в хода на лечението и на базата на пациенти с тежка неутропения ($< 0,5 \times 10^9/l$) и инфекция при всички клинични проучвания с кветиапин (вж. точка 4.4).

²⁷ Въз основа на промяна от нормални изходни до потенциално клинично значими стойности по всяко време във всички клинични проучвания. Промените в еозинофилния брой са били дефинирани като $> 1 \times 10^9$ клетки/l по всяко време.

²⁸ Въз основа на промяна от нормални изходни до потенциално клинично значими стойности по всяко време след изходните във всички клинични проучвания. Промяната в левкоцитния брой е определена като $\leq 3 \times 10^9$ клетки/l по всяко време.

²⁹ Въз основа на съобщенията за метаболитен синдром от всички клинични проучвания с кветиапин.

³⁰ При някои пациенти е било наблюдавано влошаване на повече от един метаболитен фактор на телесното тегло, кръвната захар и липидите (вж. точка 4.4).

³¹ Вижте точка 4.6.

³² Може да се появят при или скоро след започване на лечението и да са свързани с хипотония и/или синкоп. Честота е определена от съобщенията за нежелани лекарствени реакции като брадикардия и свързани събития във всички клинични проучвания с кветиапин.

³³ На база на едно ретроспективно нерандомизирано епидемиологично проучване

По време на употреба на невролептици са били съобщавани случаи на удължаване на QT-интервала, камерна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и *torsades de pointes* и се считат за характерни за класа ефекти.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включващи синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (ТЕН), лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), са съобщавани като свързани с лечението с кветиапин.

Педиатрична популация

При деца и юноши трябва да се имат предвид същите нежелани реакции, описани по-горе за възрастни. Следващата таблица обобщава нежеланите лекарствени реакции, които се появяват в по-висока честота при деца и юноши (10 до 17-годишна възраст) отколкото при възрастни или НЛР, които не са били наблюдавани при възрастни.

Таблица 2 НЛР при деца и юноши, свързани с лечението с кветиапин, които се наблюдават с по-висока честота, отколкото при възрастни, или които не са идентифицирани в популацията на възрастни пациенти

Честотата на нежеланите реакции е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$).

SOC	Много чести	Чести
Ендокринни нарушения	Повишено ниво на пролактин ¹	
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишен апетит	
Нарушения на нервната система	Екстрапирамидни симптоми ^{3,4}	Синкоп
Съдови нарушения	Повишено артериално налягане ²	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Ринит
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Раздразнителност ³



¹ Нивата на пролактин (при пациенти под 18 години): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) мъже; >26 µg/l (>1 130,428 pmol/l) жени по всяко време. По-малко от 1% от пациентите са имали повишение на нивото на пролактина >100 µg/l.

² Въз основа на преминаване на горните клинично значими прагове (адаптирани от критериите на националния здравен институт) или повишение с >20mmHg за систолното артериално налягане или с >10mmHg за диастолното налягане по което и да е време в две остри (3-6 седмици) плацебо контролирани клинични проучвания при деца и юноши.

³ Бележка: Честотата е в съответствие с наблюдаваната при възрастни, но раздразнителността може да се придружава от различни клинични ефекти при деца и юноши в сравнение с възрастни.

⁴ Вижте точка 5.1.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Като цяло, съобщените признаци и симптоми се дължат на засилване на известните фармакологични ефекти на активното вещество, т.е. сънливост и седация, тахикардия, хипотония и антихолинергични ефекти.

Предозирането може да доведе до удължаване на QT-интервала, гърчове, епилептичен статус, рабдомиолиза, потискане на дишането, задържане на урина, обърканост, делириум и/или ажитация, кома или смърт. Пациенти с подлежащо сърдечно-съдово заболяване вероятно са с повишен риск от ефектите на предозиране (вж. точка 4.4 Ортостатична хипотония).

Лечение на предозирането

Няма специфичен антидот за кветиапин. В случаи на тежки прояви, трябва да се има предвид възможността за участие на няколко лекарства, препоръчват се интензивни грижи, включително осигуряване и поддържане на проходимост на дихателните пътища, адекватна оксигенация и вентилация и мониториране и поддържане на сърдечно-съдовата система.

Въз основа на литературни публикации, пациенти с делириум, ажитация и ясно изразен антихолинергичен синдром могат да бъдат лекувани с физостигмин, 1-2 mg (при непрекъснато наблюдение на ЕКГ). Това не се препоръчва като стандартно лечение поради потенциално отрицателното въздействие на физостигмин върху сърдечната проводимост. Физостигмин може да се използва, ако няма отклонения в ЕКГ. Не използвайте физостигмин в случай на аритмия, каквато и да е степен на сърдечен блок или разширение на QRS комплекса.

Тъй като предотвратяването на абсорбцията в случай на предозиране не е проучено, при тежко отравяне може да е показано извършването на стомашна промивка, като е добре това да се направи в рамките на един час след поглъщането. Трябва да се обсъди и прилагането на активен въглен.

При предозиране с кветиапин рефрактерната хипотония трябва да се лекува с подходящи мерки, като интравенозно приложение на течности и/или симпатикомиметици. Да се избягват адреналин и допамин, тъй като бета-стимулацията може да влоши хипотонията. Успоредно с кветиапин-индуцирана алфа блокада.

Непосредственото лекарско наблюдение и мониторирането на пациента трябва да продължи до възстановяването му.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици; Диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини
АТС код: N05A H04

Механизъм на действие

Кветиапин е атипичен антипсихотичен агент.

Кветиапин и неговият активен метаболит в човешката плазма норкветиапин взаимодействат с широк набор невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и норкветиапин показват афинитет към мозъчните серотонинови 5-HT₂ и допаминови D₁ и D₂ рецептори. Това е тази комбинация на рецепторен антагонизъм с висока селективност за 5-HT₂ свързани с D₂ рецептори, за която се вярва, че допринася за клиничните антипсихотични свойства и проявите на долна екстрапирамидна нежелана реакция (ЕПС) на кветиапин в сравнение с типичните антипсихотици. Кветиапин и норкветиапин нямат значим афинитет към бензодиазепиновите рецептори, но имат висок афинитет към хистаминергични и адренергични алфа₁ рецептори и умерен афинитет към адренергичните алфа₂ рецептори. Кветиапин притежава също нисък афинитет или няма афинитет към мускариновите рецептори, докато норкветиапин има умерен до висок афинитет към няколко мускаринови рецептори, което може да обясни антихолинергичните (мускаринови) ефекти. Инхибирането на норепинефринов преносител (NET) и частичното агонистично действие на местата на 5HT_{1A} от норкветиапин може да допринесе за терапевтичната ефикасност на кветиапин като антидепресант.

Фармакодинамични ефекти

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност, такива като условно въздържание. Той също блокира активността на допаминовите агонисти, определена поведенчески или електрофизиологично и повишава концентрациите на допаминовите метаболити, неврохимичен индекс за D₂ рецепторна блокада.

При предклинични тестове за прогноза на ЕПС, кветиапин е различен от типичните антипсихотици и има атипичен профил. След хронично приложение, кветиапин не води до свръхчувствителност на допаминовите D₂ рецептори. Кветиапин предизвиква само слабо изразена каталепсия в дози ефективни за блокиране на допаминови D₂ рецептори. Кветиапин демонстрира избирателност по отношение на лимбичната система, като след хронично приложение води до деполаризационна блокада на мезолимбичните, но не и на нигростриалните допамин-съдържащи неврони. Кветиапин показва минимална дистонична ангажираност при халоперидол сенсibiliзирани или нетретирани маймуни от вида *Cebus* след остро или хронично приложение. (вж. точка 4.8).

Клинична ефикасност

Шизофрения

В три плацебо контролирани клинични проучвания при пациенти с шизофрения, при използване на различни дози кветиапин, не са били установени различия между двете групи на лечение с кветиапин и плацебо по отношение честотата на ЕПС или едновременната употреба на антихолинергици. Едно плацебо контролирано клинично проучване с фиксирани дози кветиапин в дозовия интервал от 75 до 750 mg дневно, не е дало доказателства за повишаване честотата на ЕПС или употребата на антихолинергици. Дългосрочната ефикасност на кветиапин с незабавно освобождаване за превенция на рецидиви на шизофрения не е била потвърдена при заслепени клинични проучвания. В открити проучвания, проведени с пациенти с шизофрения кветиапин е бил ефективен за поддържане на клиничното подобрене в хода на продължителна терапия при пациенти, които са получили отговор при първоначалното лечение, подсказващ известна дългосрочна ефикасност.

Биполарно разстройство

В четири плацебо контролирани клинични проучвания, оценяващи дози на кветиапин до 800 mg дневно за лечение на умерени до тежки манийни епизоди, две от които като монотерапия и две в комбинация с литий или дивалпроекс, не са били установени разлики между групите на



лечение с кветиапин и плацебо по отношение на честотата на ЕПС или едновременната употреба на антихолинергици.

В две проучвания с монотерапия за лечение на умерено тежки до тежки манийни епизоди, кветиапин е показал по-добра ефикасност спрямо плацебо по отношение намаляване на манийните симптоми на 3-та и 12-та седмица. Липсват данни, доказващи дългосрочната ефективност на кветиапин в предотвратяването на последващи манийни или депресивни епизоди. Данните за кветиапин в комбинация с дивалпроекс или литий при остри, умерено тежки до тежки манийни епизоди на 3-та и 6-та седмица са ограничени; все пак комбинираната терапия е била добре понасяна. Данните са показали адитивен ефект на 3-та седмица. Друго проучване не е доказало адитивен ефект на 6-та седмица.

Средната доза на кветиапин през последната седмица при отговорилите пациенти е била приблизително 600 mg дневно, като приблизително 85% от тях са били в дозовия интервал от 400 до 800 mg дневно.

В четири клинични проучвания с продължителност 8 седмици при пациенти с умерено тежки до тежки депресивни епизоди при биполарно I или биполарно II разстройство, кветиапин с незабавно освобождаване е бил подчертано по-добър спрямо плацебо по отношение на изходните показатели: средно подобрение на MADRS, както и за отговора дефиниран като поне 50% подобрение на общия сбор на MADRS спрямо изходния. Не са били установени различия в силата на ефекта между пациентите, които са получавали 300 mg кветиапин с незабавно освобождаване и тези, които са получавали доза от 600 mg.

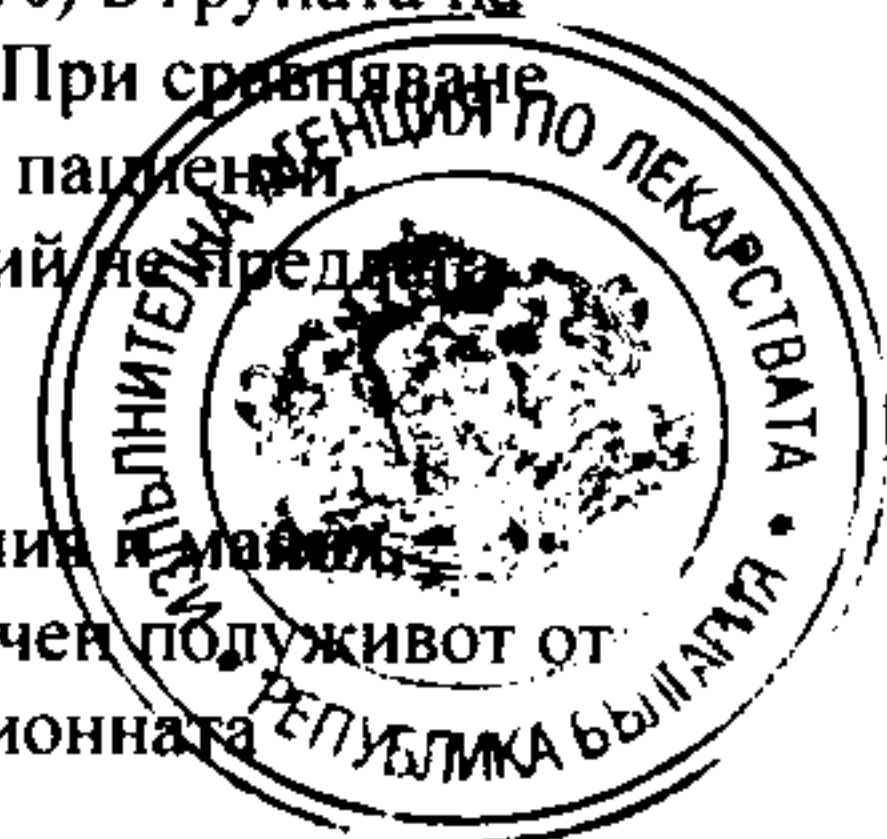
В последваща фаза на две от тези проучвания е било установено, че при пациенти отговорили на кветиапин 300 mg или 600 mg дългосрочното лечение с кветиапин е било ефективно в сравнение с плацебо по отношение на депресивни симптоми, но не и по отношение на манийни симптоми.

В две проучвания за профилактика на рецидивите, оценяващи кветиапин в комбинация със стабилизатори на настроението, при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди, комбинацията с кветиапин е превъзхождала монотерапията със стабилизатори на настроението по отношение удължаване на времето до рецидивирание, на което и да е разстройство на настроението (манийно, смесено или депресивно). Кветиапин е прилаган два пъти дневно в доза от 400 mg до 800 mg дневно като комбинирана терапия с литий или валпроат.

В едно 6-седмично, рандомизирано проучване с прием на литий и кветиапин (с удължено освобождаване) спрямо плацебо и кветиапин (с удължено освобождаване) при възрастни пациенти с остра мания, разликата в средната промяна по скалата на Йънг за оценка на манийните разстройства (YMRS) между групата на добавен литий и групата на добавено плацебо е 2,8 точки, а разликата в процента респондери (определен като 50% промяна в сравнение с изходната стойност на YMRS) е 11% (79% в групата на добавен литий спрямо 68% в групата на добавено плацебо).

В едно дългосрочно проучване (не повече от 2 години лечение) за оценка на предотвратяване на рецидиви при пациенти с манийни, депресивни или смесени епизоди кветиапин е бил с по-добра ефикасност спрямо плацебо по отношение на увеличаване продължителността на времето до рецидив (маниен, смесен или депресивен) при пациенти с биполарно I разстройство. Броят на пациентите с разстройство на настроението е бил съответно 91 (22,5%) в групата на кветиапин, 208 (51,5%) в групата на плацебо и 95 (26,1%) в групата на литий. При сравняване на продължителното лечение с кветиапин спрямо превключване на литий при пациенти, отговорили на кветиапин, резултатите са показали, че превключването на литий не предпазва допълнителна полза по отношение предотвратяването на рецидив.

Клиничните проучвания са показали, че кветиапин е ефективен при шизофрения, когато е прилаган два пъти дневно, въпреки че кветиапин има фармакокинетичен полуживот от приблизително 7 часа. Това се потвърждава и от данните на позитронно-емисионната



томография (ПЕТ), която идентифицира че за кветиапин има заемане на 5HT₂ и D₂-рецепторите до 12 часа. Безопасността и ефикасността на дози над 800 mg дневно не са били проучени.

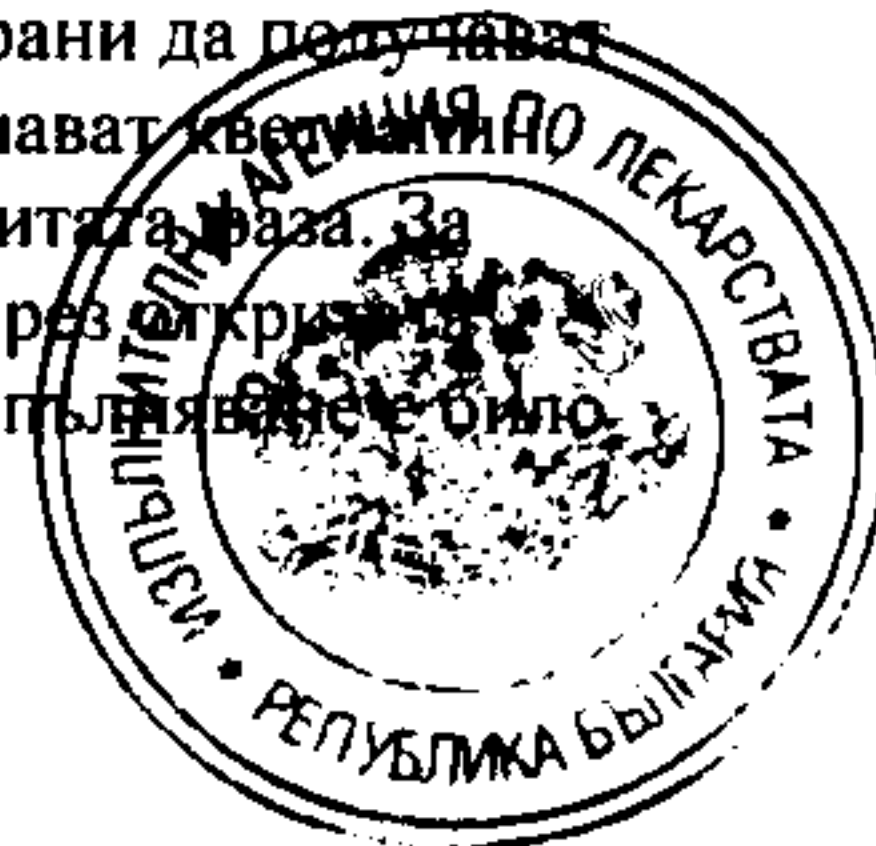
Клинична безопасност

В краткосрочни плацебо контролирани клинични проучвания при шизофрения и биполарна мания, повишаването на честотата на екстрапирамидните симптоми е било сходно с това при плацебо (шизофрения: 7,8% за кветиапин и 8,0% за плацебо; биполарна мания: 11,2% за кветиапин и 11,4% за плацебо). По-високи честоти на екстрапирамидни симптоми са били наблюдавани при пациентите, лекувани с плацебо спрямо тези, които са получавали плацебо при краткосрочни, плацебо-контролирани клинични проучвания при MDD биполарна депресия. В краткосрочни плацебо-контролирани проучвания на биполарна депресия повишаването на честотата на екстрапирамидните симптоми е била 8,9% за кветиапин спрямо 3,8% за плацебо. В краткосрочно плацебо контролирано проучване с монотерапия при пациенти в старческа възраст с голям депресивен епизод, повишената честота на екстрапирамидни симптоми е била 5,4% за кветиапин (с удължено освобождаване) и 3,2% за плацебо. В едно краткосрочно плацебо контролирано проучване с монотерапия при пациенти в старческа възраст с голям депресивен епизод, повишената честота на екстрапирамидни симптоми е била 9,0% за кветиапин (с удължено освобождаване) и 2,3% за плацебо. И при двете състояния MDD и биполарна депресия, честотата на отделните нежелани събития (като акатизия, екстрапирамидно нарушение, тремор, дискинезия, дистония, безпокойство, неволеви мускулни контракции, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) не са превишавали 4% във всяка терапевтична група.

В краткосрочни плацебо контролирани проучвания с фиксирана доза (50 mg/дневно до 800 mg дневно) (с продължителност от 3 до 8 седмици) средното повишаване на телесното тегло за пациентите с кветиапин е било в диапазона от 0,8 kg за дозата от 50 mg до 1,4 kg за дозата от 600 mg дневно (с по-малко напълняване за дневната доза от 800 mg), в сравнение с 0,2 kg за групата пациенти получавали плацебо. Процентът на пациентите, получавали кветиапин, които са напълнели с повече от 7% от телесното си тегло е бил от 5,3% за 50 mg дневна доза до 15,5% за 400 mg дневна доза (с по-слабо напълняване за дневните дози от 600 и 800 mg) в сравнение с 3,7% за пациентите с плацебо.

Едно 6-седмично, рандомизирано проучване с прием на литий и кветиапин (с удължено освобождаване) спрямо плацебо и кветиапин (с удължено освобождаване) при възрастни пациенти с остра мания е показало, че комбинацията на кветиапин (с удължено освобождаване) с литий води до повече нежелани реакции (63% спрямо 48% за кветиапин (с удължено освобождаване) в комбинация с плацебо). Резултатите за безопасност показват по-висока честота на екстрапирамидни симптоми, съобщавани при 16,8% от пациентите в групата на добавен литий и 6,6% при групата на добавено плацебо, по-голямата част от които са тремор, съобщаван при 15,6% от пациентите в групата на добавен литий и 4,9% в групата на добавено плацебо. Честотата на сънливост е по-висока в групата на кветиапин (с удължено освобождаване) с добавен литий (12,7%) в сравнение с групата на кветиапин (с удължено освобождаване) с добавено плацебо (5,5%). Освен това, по-висок процент от пациентите, лекувани в групата на добавен литий (8,0%) са повишили телесното тегло ($\geq 7\%$) в края на лечението, в сравнение с пациентите в групата на добавено плацебо (4,7%).

Проучванията за дългосрочна превенция на рецидиви са имали открит период (продължаващ от 4 до 36 седмици), през който пациентите са били лекувани с кветиапин, последвано от рандомизиран период на отнемане, през който пациентите са били рандомизирани да получават кветиапин или плацебо. За пациентите, които са били рандомизирани да получават кветиапин, средното напълняване е било 3,22 kg сравнено с изходната стойност през откритата фаза. За пациентите, които са били рандомизирани на плацебо средното напълняване през откритата фаза е било 2,39 kg, а до седмица 48 от периода на рандомизиране средното напълняване е било 0,89 kg в сравнение с нивото през откритата фаза.



В плацебо контролирани проучвания, проведени при пациенти в старческа възраст със свързана с деменция психоза, честотата на мозъчно-съдовите инциденти за 100 пациентогодини не е била по-висока в групата с кветиапин, отколкото при тези, получавали плацебо.

Във всички краткосрочни плацебо контролирани проучвания с монотерапия при пациенти с изходен неутрофилен брой $\geq 1,5 \times 10^9/l$, честотата на най-малко веднъж установена промяна в неутрофилния брой под $1,5 \times 10^9/l$ е била 1,9% при пациенти на лечение с кветиапин, сравнено с 1,5% при пациенти на лечение с плацебо. Честотата на преминаване към $>0,5 - <1,0 \times 10^9/l$ е била една и съща (0,2%) при пациентите, лекувани с кветиапин, и тези, получавали плацебо. Във всички клинични проучвания (плацебо контролирани, отворени, с активен компаратор) при пациенти с изходен брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/l$, честотата на поява на най-малко една промяна в броя на неутрофилите под $1,5 \times 10^9/l$ е била 2,9%, а до $<0,5 \times 10^9/l$ е била 0,21% при пациентите на лечение с кветиапин.

Лечението с кветиапин е било свързано с дозозависимо понижаване на нивата на тиреоидните хормони. Честотата на промяна на TSH е била 3,2% за кветиапин спрямо 2,7% за плацебо. Честотата на реципрочната, потенциално клинично зависима промяна на T3 или T4 и TSH в тези проучвания е била много ниска, а наблюдаваните промени в нивата на тиреоидните хормони не се свързват с клинично изявен хипотиреозидизъм. Понижението на тоталния и свободен T4 е било максимално проявено през първите шест седмици от лечението с кветиапин, без допълнително понижаване при продължително лечение. За около 2/3 от всички случаи спирането на лечението с кветиапин е било придружено от обратно развитие на ефектите върху свободния T4, без значение продължителността на лечението.

Катаракта/помътняване на лещата

В клинично проучване за оценка на потенциала на кветиапин (200 до 800 mg дневно) за предизвикване на катаракта в сравнение с рисперидон (2 до 8 mg дневно) при пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство процентът на пациентите с повишена опалесценция на лещата не е бил по-висок при кветиапин (4%) спрямо рисперидон (10%) за пациентите с най-малко 21 седмици експозиция.

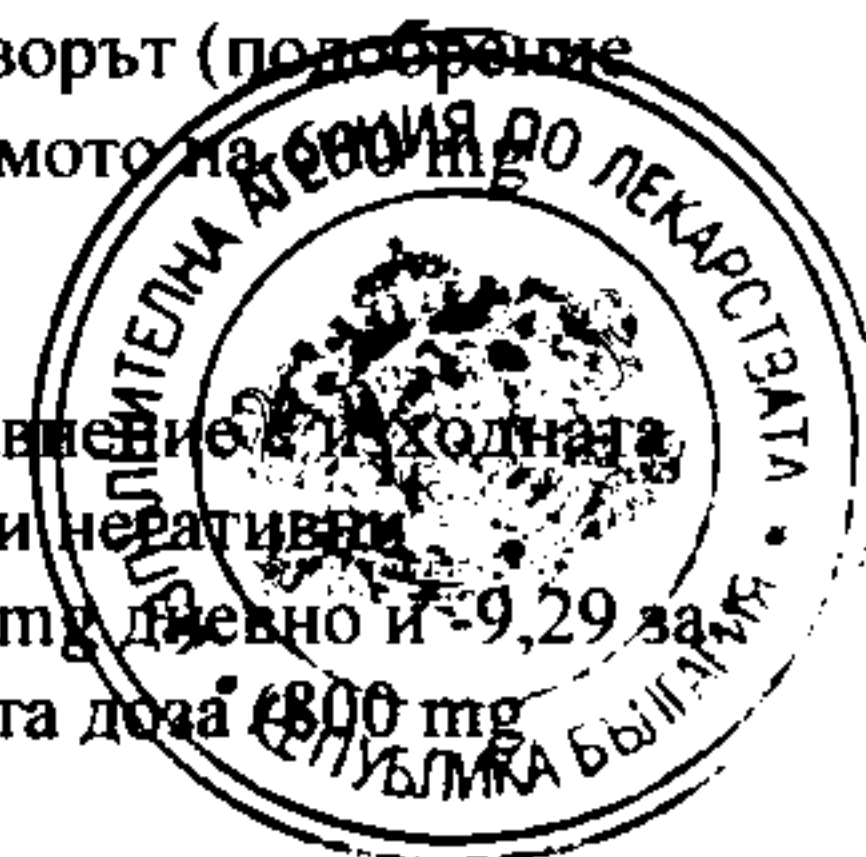
Педиатрична популация

Клинична ефикасност

Ефикасността и безопасността на кветиапин са били проучени в 3-седмично плацебо-контролирано проучване за лечение на манийни разстройства (n= 284 пациенти от САЩ, на възраст 10-17 години). Около 45% от пациентите от тази популация са били с допълнителна диагноза ХРДВ (хиперактивно разстройство с дефицит на вниманието). В допълнение е било проведено и 6-седмично, плацебо контролирано проучване за лечение на шизофрения (n= 222 пациента на възраст 13 до 17 години). Пациентите с известна липса на отговор спрямо кветиапин са били изключени и от двете проучвания. Лечението с кветиапин е започнало в доза 50 mg дневно с повишаване през втория ден до 100 mg дневно; в последствие дозата е била титрирана до таргетна доза (манийно разстройство 400-600 mg дневно, шизофрения 400-800 mg дневно) чрез повишавания от по 100 mg дневно, разделени на 2 или 3 приема.

В проучването за лечение на манийни разстройства разликата в средната промяна в сравнение с изходната стойност на най-малките квадрати на общия скор по скалата на Йънг за оценка на манийните разстройства (YMRS, Yong Mania Rating Score) (активни минус плацебо) е била -5,21 за кветиапин 400 mg дневно и -6,50 за кветиапин 600 mg дневно. Отговорът (подобряване по YMRS $\geq 50\%$) е бил 64% в рамото за кветиапин 400 mg дневно, 58% в рамото за кветиапин 600 mg дневно и 37% в рамото на плацебо.

В проучване за лечение на шизофрения разликата в средната промяна в сравнение с изходната стойност на най-малките квадрати на общия скор по Скалата за позитивни и негативни симптоми (PANSS) (активни минус плацебо) е била -8,16 за кветиапин 400 mg дневно и -9,29 за кветиапин 800 mg дневно. Нито ниската доза (400 mg дневно), нито високата доза (800 mg



дневно) кветиапин са имали предимство пред плацебо по отношение на процента пациенти, при които е бил постигнат отговор, дефиниран като понижение с $\geq 30\%$ на общия скор по PANSS в сравнение с изходната стойност. И при манийните разстройства, и при шизофрения, по-високите дози са дали по-ниска честота на отговор.

В трето краткосрочно плацебо контролирано проучване с монотерапия с кветиапин (с удължено освобождаване) при деца и юноши (10-17 години) с биполярна депресия, ефикасността не е доказана.

В тази възрастова група няма данни за задържането на ефекта или профилактиката на рецидив.

Клинична безопасност

В краткосрочните педиатрични проучвания с кветиапин, описани по-горе, честота на ЕПС в активното рамо сравнени с плацебо са 12,9% спрямо 5,3% в проучването за шизофрения, 3,6% спрямо 1,1% в проучването за биполярна мания и 1,1% спрямо 0% в проучването за биполярна депресия. Скоростта на повишаване на телесното тегло $\geq 7\%$ от изходното телесно тегло в активното рамо сравнена с плацебо е 17% спрямо 2,5% в проучванията за шизофрения и биполярна мания и 13,7% спрямо 6,8% в проучването за биполярна депресия. Честотата на суицидно свързаните събития в активното рамото в сравнение с плацебо е съответно 1,4% спрямо 1,3% в проучването за шизофрения, 1,0% спрямо 0% в проучването за биполярна мания и 1,1% спрямо 0% в проучването за биполярна депресия. По време на удължената фаза на проследяване след лечението при проучването за биполярна депресия, има две допълнителни суицидно свързани събития при двама пациенти; един от тези пациенти е бил на лечение с кветиапин по време на събитието.

Дългосрочна безопасност

Едно 26-седмично открито продължение на проучванията за лечение на остри състояния ($n=380$ пациенти) с гъвкаво дозиране на кветиапин в дози 400 до 800 mg дневно, е дало допълнителни данни за безопасността. При деца и юноши е съобщавано за повишаване на артериалното налягане и повишен апетит, а екстрапирамидни симптоми и повишени нива на серумния пролактин са докладвани с по-висока честота при деца и юноши в сравнение с възрастни пациенти (вж. точки 4.4 и 4.8). По отношение на повишаване на телесното тегло, с цел корекция по отношение на нормалното наддаване на тегло за дълъг период от време като показател за клинично значима промяна е било използвано повишаването с поне 0,5 стандартни отклонения на индекса на телесната маса; 18,3% от пациентите, лекувани с кветиапин в продължение на поне 26 седмици са покрили този критерий.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Кветиапин се абсорбира добре и се метаболизира в голяма степен след перорално приложение. Бионаличността на кветиапин не се променя значително от приложението с храна. Пиковите моларни концентрации на активния метаболит норкветиапин в стационарно състояние са 35% от установените за кветиапин. Фармакокинетиките на кветиапин и N-дезалкил кветиапин са линейни в одобрения дозов интервал.

Разпределение

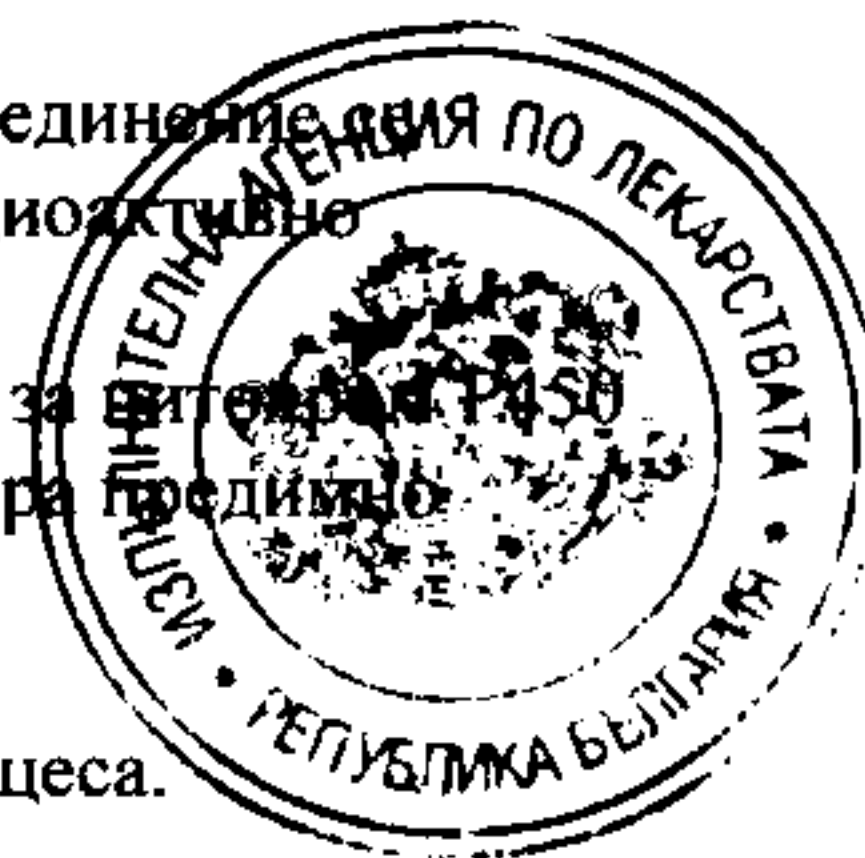
Кветиапин се свързва с плазмените протеини в приблизително 83%.

Биотрансформация

Кветиапин се метаболизира в голяма степен в черния дроб, като изходното съединение се намира непроменено в урината и фецеса в по-малко от 5% от приложения радиоактивно маркиран кветиапин.

Изследванията *in vitro* са установили, че CYP3A4 е главният ензим отговорен за метаболитния метаболитизъм на кветиапин. Норкветиапин се формира и елиминира предимно посредством CYP3A4.

Приблизително 73% от радиоактивността се екскретира с урината, а 21% с фецеса.



За кветиапин и няколко от неговите метаболити (включително норкветиапин) е било установено, че са слаби инхибитори *in vitro* на активността на човешките цитохром P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4. Инхибирането на CYP *in vitro* е наблюдавана само в концентрации приблизително 5 до 50 пъти по-високи от тези, наблюдавани в дозовия интервал от 300 до 800 mg дневно при хора. Въз основа на тези *in vitro* резултати, не е вероятно едновременното приложение на кветиапин с други лекарства да доведе до клинично значимо инхибиране на цитохром P450 медирания метаболизъм на други лекарства. От проучвания с животни е видно, че кветиапин може да индуцира цитохром P450 ензимите. В специфично проучване за взаимодействията при пациенти с психози обаче, след прилагане на кветиапин не е било установено повишаване на активността на цитохром P450.

Елиминиране

Елиминационният полуживот на кветиапин и норкветиапин са приблизително 7 и 12 часа съответно.

Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активния плазмен метаболит норкветиапин, се екскретира <5% в урината.

Специални популации

Пол

Кинетиките на кветиапин не се различават при мъже и жени.

Пациенти в старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

Средният плазмен клирънс на кветиапин е бил редуциран с приблизително 25% при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min/1,73m²), но индивидуалните стойности на клирънса са в границите за здравите хора.

Чернодробно увреждане

Средният плазмен клирънс на кветиапин се понижава с приблизително 25% при пациенти с диагностицирано чернодробно увреждане (стабилна алкохолна цироза). Тъй като кветиапин се метаболизира в голяма степен от черния дроб, в популацията с чернодробно увреждане се очакват повишени плазмени нива. При тези пациенти може да е необходимо адаптиране на дозата (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетичните данни са получени от 9 деца на възраст 10-12 години и 12 юноши, които са били на стабилно лечение с 400 mg кветиапин два пъти дневно. В стационарно състояние нормализираните спрямо дозата плазмени нива на изходното съединение, кветиапин при деца и юноши (10-17 години) са били като цяло сходни с тези при възраст, въпреки че C_{max} при деца е била в горния край на нормата, установена при възрастни. AUC и C_{max} на активния метаболит, норкветиапин са били по-високи, приблизително 62% и 49% при деца (10-12 години), съответно 28% и 14% при юноши (13-17 години) в сравнение с възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за генотоксичност в серия от *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност. При лабораторни животни, при клинично значими нива на експозиция са били наблюдавани следните отклонения, които все още не са потвърдени в дългосрочни изследвания. При плъхове е било наблюдавано отлагане на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни от вида *Сynomolgus* са били наблюдавани фоликуларно клетъчна хипертрофия на щитовидната жлеза, понижаване на плазмените нива на Т3, намаляване на концентрацията на хемоглобин и намаляване броя на червените и белите кръвни клетки; при кучета е било наблюдавано помътняване на лещата и катаракта (за катаракта/помътняване на лещата виж точка 5.1).



При проучване за ембриофетална токсичност при зайци, честотата на карпална/тарзална флексия при плода е увеличена. Този ефект се наблюдава заедно с изявиени ефекти при майката, като забавено наддаване на тегло. Тези ефекти са очевидни при нива на експозиция при майката, подобни или малко по-високи от тези при хора при максималната терапевтична доза. Значението на тази находка при хора не е известно.

В проучване на фертилитета при плъхове се наблюдават пределно намаляване на мъжката плодовитост и псевдобременност, продължителни периоди на диестрален цикъл, удължени интервали, предхождащи коитус и намалена честота на бременности. Тези ефекти са свързани с повишени нива на пролактина и не са пряко свързани с хората, поради различията в хормоналния контрол на репродукцията между видовете.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Калциев хидрогенфосфат, дихидрат
Лактоза монохидрат
Повидон К-25
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Колоиден, безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Теваквел 100 mg филмирани таблетки
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Триацетин
Лактоза монохидрат
Жълт железен оксид (E172)
Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110)

Теваквел 200 mg филмирани таблетки
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Триацетин
Полидекстроза (E1200)
Макрогол 8000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели непрозрачни PVC/PE/Aclar-алуминиеви или бели непрозрачни PVC/PVdC-алуминий блистерни опаковки.

Опаковки от 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 и 100 (10 x 10) филмирани таблетки. Болнична опаковка: 50 филмирани таблетки.

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с бели, защитени от деца полипропиленови капачки със сушител.

За всички количества на активното вещество се предлагат опаковки от 100 и 250 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Теваквел 100 mg филмирани таблетки - Рег. № 20080234

Теваквел 200 mg филмирани таблетки - Рег. № 20080235

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

Дата на първо разрешаване: 11 ноември 2008 г.

Дата на подновяване: 11 февруари 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11.06.2024

