

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kventiax 25 mg apvalkotās tabletes
Kventiax 100 mg apvalkotās tabletes
Kventiax 150 mg apvalkotās tabletes
Kventiax 200 mg apvalkotās tabletes
Kventiax 300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg vai 300 mg kvetiapīna (kvetiapīna hemifumarāta veidā).

Palīgviela: laktoze.

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

25 mg tabletes ir gaiši sarkanas, apaļas apvalkotās tabletes ar slīpām malām.
100 mg tabletes ir dzeltenī brūnas, apaļas apvalkotās tabletes.
150 mg tabletes ir baltas, apaļas apvalkotās tabletes ar slīpām malām.
200 mg tabletes ir baltas, apaļas apvalkotās tabletes.
300 mg tabletes ir baltas, kapsulas formas apvalkotās tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Kventiax indicēts, lai ārstētu:

- Šizofrēniju.
- Bipolārus traucējumus:
 - o vidēji smagas līdz smagas mānijas epizodes,
 - o smagas depresijas epizodes.

Kventiax indicēts recidīvu profilaksei pacientiem ar bipolāriem traucējumiem, kuru mānijas vai depresijas epizodes pakļaujas kvetiapīna terapijai.

4.2 Devas un lietošanas veids

Kventiax drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizes.

Pieaugušie:

Šizofrēnija

Šizofrēnijas ārstēšanai Kventiax jālieto divas reizes dienā. Kopējā dienas deva pirmajās četrās ārstēšanas dienās ir 50 mg (1. dienā), 100 mg (2. dienā), 200 mg (3. dienā) un 300 mg (4. dienā).

Sākot ar 4. dienu un turpmāk deva jātitrē līdz parastajam efektīvajam dienas devas līmenim 300 - 450 mg robežās. Atkarībā no pacienta individuālās klīniskās atbildes reakcijas un zāļu panesamības deva var tikt pielāgota robežās no 150 mg līdz 750 mg dienā.

Vidēji smagas līdz smagas mānijas epizodes bipolāru traucējumu gadījumā

Ar bipolāriem afektīviem traucējumiem saistītu mānijas epizožu ārstēšanai Kventiax jālieto divas reizes dienā. Kopējā diennakts deva pirmajās četrās ārstēšanas dienās ir 100 mg (1. dienā), 200 mg (2. dienā), 300 mg (3. dienā) un 400 mg (4. dienā).

Turpmāka devas pielāgošana līdz 800 mg dienā veicama līdz 6. dienai, paaugstinot devu par ne vairāk kā 200 mg dienā. Atkarībā no pacienta individuālās klīniskās atbildes reakcijas un zāļu panesamības, deva var tikt pielāgota robežās no 200 mg līdz 800 mg dienā. Parastā efektīvā deva ir robežās no 400 līdz 800 mg dienā.

Depresijas epizožu ārstēšanai bipolāru traucējumu gadījumā

Depresijas epizožu ārstēšanai bipolāru traucējumu gadījumā Kventiax jālieto vienu reizi dienā pirms gulētiešanas, Kopējā dienas deva pirmajās četrās ārstēšanas dienās ir 50 mg (1. dienā), 100 mg (2. dienā), 200 mg (3. dienā) un 300 mg (4. dienā). Ieteicamā dienas deva ir 300 mg. Klīniskos pētījumos nav konstatēta papildus labvēlīga ietekme grupā, kas saņēma 600 mg dienā, salīdzinot ar 300 mg grupu (skatīt apakšpunktu 5.1). Atsevišķiem pacientiem var būt piemērota 600 mg deva. Devas virs 300 mg jānozīmē ārstiem ar pieredzi bipolāru traucējumu ārstēšanā. Ja ir aizdomas par toleranci, klīniskajos pētījumos konstatēts, ka atsevišķiem pacientiem var apsvērt devas samazināšanu līdz minimāli 200 mg.

Bipolāru traucējumu recidīvu profilaksei

Māniju, depresijas un jaukta tipa lēkmju recidīvu profilaksei bipolāru traucējumu gadījumā pacientiem, kuri ir reaģējuši uz kvetiapīna terapiju akūtu bipolāru traucējumu gadījumā, tā ir jāturpina, lietojot to pašu devu. Devu, atkarīgi no konkrētā pacienta klīniskās atbildes reakcijas un panesības, var pielāgot robežās no 300 mg līdz 800 mg dienā, ieņemot divās dalītās devās. Uzturošai terapijai ir svarīgi lietot mazāko efektīvo devu.

Gados vecākiem pacientiem:

Līdzīgi kā citi antipsihotiskie līdzekļi, Kventiax gados vecākiem pacientiem jālieto piesardzīgi, īpaši sākotnējā devas titrēšanas periodā.

Atkarībā no katra pacienta klīniskās atbildes reakcijas un panesamības devas titrēšanas posms var būt ilgāks un dienas deva var būt mazāka nekā jaunākiem pacientiem. Vidēji plazmas klīrenss gados vecākiem pacientiem ir par 30 - 50% mazāks nekā jaunākiem pacientiem.

Pacientiem ar depresijas epizodēm virs 65 gadu vecuma efektivitāte un drošība bipolāro traucējumu gadījumā nav izvērtēta.

Bērni un pusaudži:

Kventiax nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav informācijas, kas pamatotu zāļu lietošanu šajā vecuma grupā. Pieejamā informācija no placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, ir atspoguļota apakšpunktā 4.4, 4.8, 5.1 un 5.2.

Nieru darbības traucējumi:

Devas pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi:

Kvetiapīns lielā mērā tiek metabolizēts aknās. Tādēļ jāievēro piesardzība, lietojot Kventiax pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, īpaši sākotnējā titrēšanas periodā.

Sākotnējā deva pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir 25 mg dienā. Devu var paaugstināt ik dienas par 25 - 50 mg, līdz efektīvai devai atkarībā no pacienta individuālās klīniskās atbildes reakcijas un panesamības.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Lietošana vienlaikus ar citohroma P450 3A4 inhibitoriem, piemēram, HIV proteāzes inhibitoriem, azola atvasinājumu pretsēnīšu līdzekļiem, eritromicīnu, klaritromicīnu un nefazodonu, ir kontrindicēta. Skatīt apakšpunktu 4.5.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Bērni un pusaudži (no 10 līdz 17 gadu vecumam)

Kventiax nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas, kas pamatotu zāļu lietošanu šajā vecuma grupā. Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka papildus zināmajam drošības profilam pieaugušajiem (skatīt apakšpunktu 4.8), noteiktas blakusparādības (pastiprināta ēstgriba, paaugstināta prolaktīna koncentrācija serumā un ekstrapiramidālie simptomi) bērniem un pusaudžiem izpaudās biežāk, turklāt šajā vecuma grupā reģistrēta viena blakusparādība, kas iepriekš pētījumos ar pieaugušajiem nebija novērota (asinsspiediena paaugstināšanās). Bērniem un pusaudžiem novēroja arī vairogdziedzera funkcijas izmaiņas.

Turklāt nav novērtēts, kā ārstēšana vairāk nekā 26 nedēļu garumā ilgtermiņā ietekmē augšanu un nobriešanu. Nav zināma ilgtermiņa ietekme uz kognitīvo un sociālo iemaņu attīstību.

Placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros piedalījušies ar kvetiapīnu ārstēti bērni un pusaudži, pacientiem, kuriem ar kvetiapīnu ārstēja šizofrēniju un bipolāru māniju, biežāk nekā ar placebo ārstētiem pacientiem novēroja ekstrapiramidālos simptomus (EPS) (skatīt apakšpunktu 4.8).

Pašnāvība/pašnāvnieciskas domas vai klīnisks saasinājums

Depresija bipolāro traucējumu gadījumā ir saistīta ar paaugstinātu pašnāvniecisku domu, pašsavainošanās un pašnāvības (ar pašnāvību saistītu gadījumu) risku. Šis risks pastāv, līdz iestājas būtiska remisija. Tā kā uzlabojums var neiestāties pirmajās pāris ārstēšanās nedēļās vai ilgāk, pacienti rūpīgi jānovēro, līdz iestājas uzlabojums. Vispārējā klīniskā pieredze liecina, ka pašnāvības risks var palielināties atveseļošanās agrīnajā stadijā.

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar smagām depresijas epizodēm bipolāro traucējumu gadījumā ar kvetiapīnu ārstētiem jauniem pieaugušiem pacientiem līdz 25 gadu vecumam novēroja paaugstinātu ar pašnāvību saistītu gadījumu risku, salīdzinot ar placebo grupu (attiecīgi 3.0% pret 0%).

Ārstiem būtu papildus jāņem vērā potenciālu ar pašnāvību saistītu gadījumu risku, ja terapija ar kvetiapīnu tiek pārtraukta pēkšņi, zinot ārstējamās slimības riska faktorus.

Miegainība

Kvetiapīna terapija var būt saistīta ar miegainību un līdzīgiem simptomiem, piem. sedāciju (skatīt apakšpunktu 4.8). Klīniskajos pētījumos pacientiem ar bipolāro depresiju tā parasti iestājas terapijas pirmo trīs dienu laikā un pārsvarā bija viegla vai mērena. Pacienti ar bipolāro depresiju, kuri izjūt stipru miegainību, jānovēro biežāk vismaz 2 nedēļas kopš miegainības parādīšanās vai līdz simptomi uzlabojas. Jāapsver arī terapijas pārtraukšana.

Sirds-asinsvadu sistēmas slimības

Jāievēro piesardzība, lietojot Kventiax pacientiem ar sirds-asinsvadu sistēmas slimībām, cerebrovaskulārām slimībām un dažiem citiem stāvokļiem, kas var veicināt hipotensijas rašanos.

Kvetiapīns var izraisīt ortostatisku hipotensiju, īpaši sākotnējā devas titrēšanas periodā. Šādos gadījumos jāapsver devas samazināšana vai pakāpeniska devas titrēšana. Pacientiem ar kardiovaskulāru slimību var apsvērt lēnāku devas titrēšanas režīmu.

Krampji

Kontrolētos klīniskos pētījumos netika konstatēta atšķirība krampju biežumā starp pacientiem, kuri saņēma kvetiapīnu vai placebo. Līdzīgi kā ar citiem antipsihotiskiem līdzekļiem jāievēro piesardzība, nozīmējot to pacientiem ar krampjiem anamnēzē (skatīt apakšpunktu 4.8).

Ekstrapiramidālie simptomi

Placebo kontrolētos pētījumos smagu depresijas epizožu ārstēšanai bipolāru traucējumu gadījumā kvetiapīna grupas pieaugušiem pacientiem EPS sastopamība bija biežāka nekā placebo grupas pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Tardīvā diskinēzija

Ja parādās tardīvās diskinēzijas pazīmes un simptomi, jāapsver Kventiax devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana. Pēc terapijas pārtraukšanas tardīvās diskinēzijas simptomi var pastiprināties vai pat rasties (skatīt apakšpunktu 4.8).

Neiroleptiskais ļaundabīgais sindroms

Neiroleptiskais ļaundabīgais sindroms ir saistīts ar antipsihotisko līdzekļu, arī kvetiapīna, lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.8). Klīniskās izpausmes ietver hipertermiju, psihiskā stāvokļa pārmaiņas, muskuļu rigiditāti, autonomās nervu sistēmas nestabilitāti un paaugstinātu kreatīnfosfokināzes līmeni asinīs.

Šādos gadījumos Kventiax lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana.

Smaga neitropēnija

Klīniskajos pētījumos retākos gadījumos tika ziņots par smagu neitropēniju (neitrofilu skaits $<0,5 \times 10^9/l$). Lielākajā daļā gadījumu smaga neitropēnija parādījās dažu mēnešu laikā uzsākot terapiju ar kvetiapīnu. Nav saistības ar devu. Pēcreģistrācijas pieredze rāda, ka leukopēnija un/vai neitropēnija pāriet pēc terapijas pārtraukšanas. Iespējamie neitropēnijas riska faktori ir iepriekš zems balto asinsķermenīšu daudzums un medikamentu izraisīta neitropēnija anamnēzē. Kvetiapīns jāpārtrauc lietot pacientiem ar neitrofilu skaitu $<1,0 \times 10^9/l$. Pacientiem jānovēro infekcijas pazīmes un simptomi un jāseko neitrofilu skaitam (līdz tas pārsniedz $1,5 \times 10^9/l$). (Skatīt apakšpunktu 5.1).

Mijiedarbības:

Skatīt arī apakšpunktu 4.5.

Kventiax un spēcīgu aknu enzīmu inducētāju, tādu kā karbamazepīns un fenitoīns, vienlaicīga lietošana var ievērojami samazināt kvetiapīna koncentrāciju plazmā, kas var ietekmēt ārstēšanas ar Kventiax efektivitāti.

Nozīmēt Kventiax pacientiem, kuri saņem aknu enzīmus inducējošus medikamentus, var tikai pēc tam, kad ir izvērtēts iespējamais ieguvums no Kventiax lietošanas attiecībā pret risku, kas saistīts ar aknu enzīmu inducētāju lietošanas pārtraukšanu. Ir svarīgi jebkuras pārmaiņas aknu enzīmu inducētāju lietošanā veikt pakāpeniski. Ja nepieciešams, aknu enzīmu inducētāji jāaizvieto ar neinducējošiem līdzekļiem (piemēram, nātrijs valproāts).

Ķermeņa masa

Pacientiem, kuri ārstēti ar kvetiapīnu, ziņots par ķermeņa masas palielināšanos, tāpēc šie pacienti jāuzrauga un klīniski atbilstoši jāārstē saskaņā ar izmantotajām antipsihotisko līdzekļu lietošanas vadlīnijām (skatīt apakšpunktus 4.8 un 5.1).

Hiperglikēmija

Reti ziņots par hiperglikēmiju un/vai cukura diabēta rašanos vai pasliktināšanos, reizēm ar ketoacidozi vai komu, bijuši arī daži letāli gadījumi (skatīt apakšpunktu 4.8). Dažos gadījumos ziņots par iepriekšēju ķermeņa masas palielināšanos, kas var būt predisponējošs faktors. Ieteicams veikt klīnisko uzraudzību atbilstoši antipsihotisko līdzekļu vadlīnijām. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar kādu

antipsihotisko līdzekli, arī kvetiapīnu, jānovēro, vai tiem neparādās hiperglikēmijas simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un vājums), un pacienti ar cukura diabētu vai cukura diabēta riska faktoriem regulāri jānovēro, lai konstatētu, vai nepasliktinās glikozes līmeņa kontrole. Regulāri jānovēro ķermeņa masa.

Lipīdi

Klīniskajos pētījumos ar kvetiapīnu novērota triglicerīdu, ZBL un holesterīna rādītāju palielināšanās un ABL-holesterīna samazināšanās (skatīt apakšpunktu 4.8). Lipīdu izmaiņas ārstē atbilstoši klīniskai nepieciešamībai.

Metabola risks

Ņemot vērā klīniskajos pētījumos novērotās svārstības, asins glikozes (skatīt Hiperglikēmija), un lipīdu izmaiņas, atsevišķiem pacientiem iespējama metabolā riska pasliktināšanās, ko ārstē atbilstoši klīniskai nepieciešamībai (skatīt arī apakšpunktu 4.8).

QT intervāla pagarināšanās

Klīniskos pētījumos un lietojot saskaņā ar zāļu aprakstu nav novērots, ka kvetiapīns pagarinātu absolūtos QT intervālus. Pēcreģistrācijas pieredzē ziņots par QT intervāla pagarināšanos pie kvetiapīna terapeitiskās devas (skatīt apakšpunktu 4.8) un pārdozēšanas (skatīt apakšpunktu 4.9). Līdzīgi kā lietojot citus antipsihotiskos līdzekļus, jāievēro piesardzība nozīmējot Kventiax pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām, kā arī pacientiem, kuru ģimenes anamnēzē ir QT intervāla pagarināšanās. Piesardzība jāievēro gadījumos, kad kvetiapīnu ordinē kopā ar preparātiem, par kuriem zināms, ka tie pagarina QT intervālu, vai neiroleptiskajiem līdzekļiem. Šī piesardzība ir īpaši svarīga, nozīmējot kvetiapīnu gados veciem pacientiem, pacientiem ar iedzimtu QT intervāla pagarinājumu un sastrēguma sirds mazspēju, sirds hipertrofiju, hipokaliēmiju vai hipomagnēmiju (skatīt apakšpunktu 4.5).

Atcelšanas reakcijas

Pēc pēkšņas kvetiapīna lietošanas pārtraukšanas ir aprakstīti akūti abstinences simptomi, piemēram, bezmiegs, slikta dūša, galvassāpes, caureja, vemšana, reibonis un nervozums. Tādēļ ieteicams pārtraukt lietošanu pakāpeniski vismaz vienas līdz divu nedēļu laikā (skatīt apakšpunktu 4.8).

Ar demenci saistīta psihoze gados vecākiem pacientiem

Kvetiapīns nav reģistrēts ar demenci saistītas psihozes ārstēšanai.

Nejaušinātos, placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos ir novērots, ka, lietojot dažus atipiskos antipsihotiskos līdzekļus, pacientiem ar demenci 3 reizes palielinājās cerebrovaskulāro nevēlamo blakusparādību risks. Šīs riska palielināšanās mehānisms nav zināms. Nevar izslēgt riska palielināšanos, lietojot citus antipsihotiskos līdzekļus un citās pacientu populācijās. Pacientiem ar insulta riska faktoriem kvetiapīns jālieto, ievērojot piesardzību.

Atipisko antipsihotisko līdzekļu metaanalīzē konstatēts, ka ar demenci saistītas psihozes gadījumā gados vecākiem pacientiem ir paaugstināts nāves risks, salīdzinot ar placebo.

Tomēr divos 10 nedēļu ilgos, placebo kontrolētos kvetiapīna pētījumos tajā pašā pacientu populācijā (n=710; vidējais vecums: 83 gadi; diapazons: 56 - 99 gadi) mirstības sastopamība ar kvetiapīnu ārstētiem pacientiem bija 5,5% salīdzinot ar 3,2% placebo grupā. Pacienti šajos pētījumos bija miruši dažādu iemeslu dēļ, kas sakrita ar paredzamajiem iemesliem šajā populācijā. Šie dati neapstiprina cēloņsakarību starp kvetiapīna terapiju un mirstību gados vecākiem pacientiem ar demenci.

Disfāģija

Ir ziņots par disfāģijas (skatīt apakšpunktu 4.8) gadījumiem, lietojot kvetiapīnu. Pacientiem ar aspirācijas pneimonijas risku kvetiapīns jālieto piesardzīgi.

Venoza trombembolija

Saistībā ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu saņemti ziņojumi par venozas trombembolijas (VTE) gadījumiem. Pacientiem, kurus ārstē ar antipsihotiskiem līdzekļiem, bieži mēdz būt iegūtie VTE riska faktori. Tāpēc pirms ārstēšanas sākšanas ar kvetiapīnu un tās laikā jānosaka visi iespējamie VTE riska faktori un jāveic profilaktiski pasākumi.

Cita informācija

Ir ierobežoti dati par kvetiapīna kombinētu lietošanu ar divalproex vai litiju vidēji smagu līdz smagu akūtu mānijas epizožu ārstēšanā, tomēr kombinētā terapija bija ļoti panesama (skatīt arī apakšpunktus 4.8 un 5.1). Dati uzrādīja papildus labvēlīgu ietekmi 3. nedēļā.

Laktoze:

Šīs zāles satur laktozi. Tās nedrīkst nozīmēt pacientiem ar tādām retām iedzimtām patoloģijām kā galaktozes nepanesība, Lapp laktāzes nepietiekamība vai glikozes-galaktozes malabsorbcija.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā kvetiapīns galvenokārt ietekmē centrālo nervu sistēmu, Kventiax jālieto piesardzīgi kombinācijā ar citiem centrālas darbības mehānisma līdzekļiem un alkoholu.

Citohroms P450 (CYP) 3A4 ir galvenais enzīms, kas atbildīgs par kvetiapīna metabolismu ar citohroma P450 starpniecību. Mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem vienlaicīga kvetiapīna (deva- 25 mg) un ketokonazola (CYP 3A4 inhibitora) lietošana 5 - 8 reizes palielināja kvetiapīna AUC. Tādēļ kvetiapīna vienlaikus lietošana ar spēcīgiem CYP 3A4 inhibitoriem ir kontrindicēta. Neiesaka arī kvetiapīna terapijas laikā lietot greipfrūtu sulu.

Farmakokinētikas atkārtotu devu pētījumā tika novērots, ka karbamazepīna (zināms aknu enzīmu inducētājs) lietošana kvetiapīna terapijas laikā nozīmīgi palielināja kvetiapīna klīrensu. Šis klīrensa pieaugums pavājināja kvetiapīna sistēmisko iedarbību (nosakot to pēc AUC) vidēji līdz 13%, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma tikai kvetiapīnu, lai gan dažiem pacientiem novēroja lielāku ietekmi. Šīs mijiedarbības rezultātā var novērot zemāku koncentrāciju plazmā, kas var ietekmēt Kventiax terapijas efektivitāti.

Kvetiapīna un fenitoīna (cits mikrosomālo enzīmu inducētājs) vienlaicīga lietošana izraisīja kvetiapīna klīrensa palielināšanos par aptuveni 450%.

Nozīmēt Kventiax pacientiem, kuri saņem aknu enzīmus inducējošus līdzekļus, var tikai pēc tam, kad ir izvērtēts iespējamais ieguvums no Kventiax lietošanas attiecībā pret risku, kas saistīts ar aknu enzīmu inducētāju lietošanas pārtraukšanu. Ir svarīgi jebkuras pārmaiņas aknu enzīmu inducētāju lietošanā veikt pakāpeniski. Ja nepieciešams, aknu enzīmu inducētāji jāaizvieto ar neinducējošiem līdzekļiem (piemēram, nātrija valproātu) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Kvetiapīna farmakokinētika netika nozīmīgi ietekmēta, lietojot to vienlaikus ar antidepresantiem - imipramīnu (kas ir zināms CYP 2D6 inhibitors) vai fluoksetīnu (zināms CYP 3A4 un CYP 2D6 inhibitors).

Kvetiapīna farmakokinētika netika nozīmīgi ietekmēta, lietojot to vienlaikus ar antipsihotiskiem līdzekļiem - risperidonu vai haloperidolu. Tomēr kvetiapīna un tioridazīna vienlaicīga lietošana palielināja kvetiapīna klīrensu vidēji par 70%.

Lietojojot vienlaicīgi ar cimetidīnu, kvetiapīna farmakokinētika nemainījās.

Lietojojot vienlaicīgi ar kvetiapīnu, litija farmakokinētika netika ietekmēta.

Lietojojot vienlaicīgi nātrija valproātu un kvetiapīnu, to farmakokinētika klīniski nozīmīgā apjomā nemainījās.

Oficiāli mijiedarbības pētījumi ar bieži lietotajiem kardiovaskulārajiem līdzekļiem veikti.

Piesardzība jāievēro gadījumos, kad kvetiapīnu lieto vienlaicīgi ar preparātiem, par kuriem zināms, ka tie izraisa elektrolītu līdzsvara traucējumus vai pagarina QT intervālu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Nav veikti pētījumi par kvetiapīna lietošanas drošību un efektivitāti sievietēm grūtniecības laikā. Pētījumos ar dzīvniekiem līdz šim kaitīga ietekme nav novērota. Nav pētīta iespējamā ietekme uz embriju acīm. Tādēļ Kventiax grūtniecības laikā lietojams tikai gadījumos, kad ieguvums pārsniedz iespējamās riskus. Jaundzimušajiem, kuru mātes grūtniecības laikā saņēmušas kvetiapīnu, novēroja atcelšanas simptomus.

Zīdīšana

Nav zināms, cik lielā daudzumā kvetiapīns izdalās mātes pienā. Tādēļ Kventiax lietošanas laikā ir jāizvairās no zīdīšanas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kventiax ir neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Kvetiapīns galvenokārt ietekmē centrālo nervu sistēmu, tādēļ tas var ietekmēt darbības, kuru veikšanai nepieciešama modrība. Tādēļ pacientiem jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas, līdz nav noteikta viņu individuālā jutība pret šīm zālēm.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības kvetiapīna lietošanas laikā ir miegainība, reibonis, sausums mutē, viegla astēnija, aizcietējums, tahikardija, ortostatiska hipotensija un dispepsija.

Līdzīgi kā citu antipsihotisko līdzekļu, arī kvetiapīna lietošana ir saistīta ar svara pieaugumu, ģīboni, neiroleptisko ļaundabīgo sindromu, leukopēniju, neitropēniju un perifēru tūsku.

Blakusparādību sastopamība, lietojot kvetiapīnu, norādīta tabulā atbilstoši Starptautisko medicīnisko zinātņu organizācijas padomes (CIOMS III darba grupa; 1995) ieteiktam formātam.

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas šādās biežuma grupās: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ un $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ un $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ un $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežumu grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

- Bieži: leukopēnija¹.
- Retāk: eozinoflija, trombocitopēnija.
- Nezināmi: neitropēnija¹.

Imūnās sistēmas traucējumi

- Retāk: paaugstināta jutība.
- Ļoti reti: anafilaktiskas reakcijas⁶

Endokrīnās sistēmas traucējumi

- Bieži: hiperprolaktinēmija¹⁶
- Ļoti reti: neatbilstoša antidiurētiskā hormona sekrēcija

Vielmaiņa un uztures traucējumi

- Bieži: pastiprināta apetīte
- Retāk: hiponatriēmija²⁰
- Ļoti reti: *Diabetes mellitus*^{1, 5, 6}.

Psihiskie traucējumi

- Bieži: patoloģiski sapņi un murgi

Nervu sistēmas traucējumi

- Ļoti bieži: reibonis¹⁷, galvassāpes, miegainība^{2,17}.
- Bieži: sinkope, ekstrapiramidālie simptomi^{1,13}, disartrijs
- Retāk: krampji¹, nemierīgo kāju sindroms, disartrijs, tardīvā diskinēzija^{1,6}.

Acu bojājumi

- Bieži: neskaidra redze

Sirds funkcijas traucējumi

- Bieži: tahikardija⁴.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- Bieži: ortostatiskā hipotensija^{4,17}.
- Reti: venoza trombembolija¹

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

- Bieži: rinīts.

Kuņģa- zarnu trakta traucējumi

- Ļoti bieži: sausa mute
- Bieži: dispepsija, aizcietējums,
- Retāk: disfāģija⁸

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

- Reti: dzelte⁶.
- Ļoti reti: hepatīts⁶.

Ādas un zemādas audu bojājumi

- Ļoti reti: angioneirotiskā tūska⁶, Stīvenss- Džonsona sindroms⁶.

Skeleta-muskuļu, saistaudu sistēmas un kaulu bojājumi

- Ļoti reti: rabdomiolīze

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

- Retāk: seksuāla disfunkcija
- Reti: priapizms, galaktoreja, krūšu pietūkums, menstruāciju traucējumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- Ļoti bieži: atcelšanas (lietošanas pārtraukšanas) simptomi^{1,10},
- Bieži: viegla astēnija, perifēra tūska, aizkaitināmība.
- Reti: ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms¹.

Izmeklējumi

- Ļoti bieži: seruma triglicerīdu pieaugums¹¹, kopējā holesterīna pieaugums (galvenokārt ZBL)¹², ABL- holesterīna samazināšanās¹⁸, svara pieaugums⁹,
- Bieži: seruma transamināžu (ALAT, ASAT) pieaugums³, samazināts neitrofilu skaits, paaugstināts cukura līmenis asinīs līdz hiperglikēmijas līmenim⁷
- Retāk: paaugstināts gamma-GT₄ līmenis³, samazināts trombocītu skaits¹⁴, QT pagarināšanās^{1,13,19}
- Reti: paaugstināta kreatīna fosfokināzes koncentrācija asinīs¹⁵

1. Skatīt apakšpunktu 4.4.

2. Var parādīties miegainība, īpaši pirmajās divās ārstēšanas nedēļās, kas parasti izzūd, turpinot kvetiapīna terapiju.

3. Dažiem pacientiem, kuri saņēma kvetiapīnu, novēroja asimptomātisku seruma transamināžu (ALAT, ASAT) vai gamma GT līmeņa paaugstināšanos. Šī paaugstināšanās parasti izzuda, turpinot kvetiapīna terapiju.

4. Līdzīgi kā citi antipsihotiskie līdzekļi ar alfa 1 adrenerģiskos receptorus bloķējošu ietekmi, kvetiapīns var bieži izraisīt ortostatisko hipotensiju, kas saistīta ar reiboni, tahikardiju un, dažiem pacientiem, ģīboni, īpaši sākotnējā devas titrēšanas posmā (skatīt apakšpunktu 4.4).

5. Ļoti retos gadījumos ziņots par jau esoša diabēta paasināšanos.

6. Šo nevēlamo blakusparādību biežuma aprēķins izdarīts ņemot vērā tikai pēcreģistrācijas datus.

7. Vismaz vienā gadījumā cukura līmenis >126 mg/dl (> 7.0 mmol/l) tukšā dūšā vai pēc ēšanas cukura līmenis >200 mg/dl (> 11.1 mmol/l).

8. Disfāģijas biežuma palielināšanās, lietojot kvetiapīnu, salīdzinot ar placebo, bija novērota tikai klīniskos pētījumos bipolāras depresijas gadījumā.

9. Ņemot vērā svara pieaugumu par >7%, salīdzinot ar sākotnējo. Pārsvārā novērojams terapijas pirmajās nedēļās pieaugušajiem.

10. Šādi atcelšanas simptomi novēroti visbiežāk akūtos placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros izvērtēja terapijas pārtraukšanas simptomus: bezmiegs, slikta dūša, galvas sāpes, caureja, vemšana, reibonis, uzbudināmība. Šo reakciju biežums ievērojami samazinājās 1 nedēļu pēc pārtraukšanas.

11. Triglicerīdi ≥200mg/dL (≥2,258 mmol/L) (pacientiem ≥ 18 gadi) vai ≥150 mg/dL (≥1,694 mmol/L)

(pacientiem < 18 gadi) vismaz vienā pārbaudē.

12. Holesterīns $\geq 240 \text{ mg/dL}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/L}$) (pacientiem ≥ 18 gadi) vai $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ($\geq 5,172 \text{ mmol/L}$)

(pacientiem < 18 gadi) vismaz vienā pārbaudē. Ļoti bieži novērota ZBL-holesterīna palielināšanās par $\geq 30 \text{ mg/dL}$ ($\geq 0,769 \text{ mmol/L}$). Vidējās izmaiņas pacientiem, kuriem bija šī palielināšanās, bija $41,7 \text{ mg/dL}$ ($\geq 1,07 \text{ mmol/L}$)

13 Skatīt tekstu zemāk.

14. Trombocītu skaits $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$ vismaz vienā pārbaudē.

15. Pamatojoties uz nevēlamo blakusparādību ziņojumiem klīniskajos pētījumos par paaugstinātu kreatīna fosfokināzes līmeni asinīs, kas nebija saistīts ar ļaundabīgu neiroleptisko sindromu.

16. Prolaktīna līmeņi (pacienti > 18 gadiem): $> 20 \text{ } \mu\text{g/L}$ ($> 869.56 \text{ pmol/L}$) vīriešiem; $> 30 \text{ } \mu\text{g/L}$ ($> 1304,34 \text{ pmol/L}$) sievietēm jebkurā laikā.

17. Var izraisīt kritienu.

18. ABL-holesterīns: $< 40 \text{ mg/dL}$ ($1,025 \text{ mmol/L}$) vīriešiem; $< 50 \text{ mg/dL}$ ($1,282 \text{ mmol/L}$) sievietēm jebkurā laikā.

19 Pacientu daudzums, kuriem ir QTc novirze no $< 450 \text{ msek.}$ līdz $\geq 450 \text{ msek.}$ ar vairāk kā $\geq 30 \text{ msek.}$ pieaugumu. Ar placebo kontrolētos pētījumos ar kvetiapīnu vidējā pacientu skaita izmaiņa, kuriem ir klīniski nozīmīga novirze, ir līdzīga kvetiapīna un placebo grupās.

20. Maiņa $> 132 \text{ mmol/L}$ uz $\leq 132 \text{ mmol/L}$, vismaz vienā gadījumā.

Neiroleptisko līdzekļu lietošanas laikā ir aprakstīta QT intervāla pagarināšanās, sirds kambaru aritmija, pēkšņa, neizskaidrota iemesla izraisīta nāve, sirdsdarbības apstāšanās un *torsades de pointes*.

Īslaicīgos, placebo kontrolētos šizofrēnijas un bipolāras mānijas klīniskos pētījumos kopējais ekstrapiramidālo simptomu biežums bija līdzīgs kā ar placebo (šizofrēnija: 7,8% ar kvetiapīnu un 8,0% ar placebo; bipolāra mānija: 11,2% ar kvetiapīnu un 11,4% ar placebo). Īslaicīgos, placebo kontrolētos klīniskos bipolāras depresijas pētījumos kopējais ekstrapiramidālo simptomu biežums bija 8,9% ar kvetiapīnu, salīdzinot ar 3,8% - lietojot placebo, tomēr atsevišķu blakusparādību (piemēram, akatīzijas, ekstrapiramidālu traucējumu, trīces, diskinēzijas, distonijas, nemiera, patvaļīgu muskuļu kontrakciju, psihomotoras hiperaktivitātes un muskuļu stīvuma) biežums parasti bija mazs un nepārsniedza 4% nevienā no ārstēšanas grupām.

Kvetiapīna lietošana ir saistīta ar nelielu, no devas atkarīgu vairogdziedzera hormonu, īpaši kopējā T4 un brīvā T4, līmeņa samazināšanos. Kopējā un brīvā T4 līmeņa samazināšanās ir visizteiktākā pirmajās divās līdz četrās ar kvetiapīnu ārstēšanas nedēļās un vairs nesamazinājās ilgtermiņa lietošanas laikā. Gandrīz visos gadījumos kvetiapīna lietošanas pārtraukšana bija saistīta ar atgriezenisku ietekmi attiecīgi uz kopējo un brīvo T4 neatkarīgi no terapijas ilguma.

Mazāk izteikts kopējā T3 un atgriezeniskā T3 samazinājums tika novērots tikai pie augstākām devām. TSG līmenis nemainījās un kopumā nenovēroja arī TSH koncentrācijas palielināšanos, kā arī netika izraisīta klīniski nozīmīga hipotireoze.

Bērni un pusaudži (10 - 17 gadus veci)

Jāievēro, ka bērniem un pusaudžiem ir iespējamās tās pašas iepriekš minētās NBP, kas ir aprakstītas pieaugušajiem. Turpmāk tabulā ir apkopotas NBP, kuras 10 - 17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem novēro biežāk nekā pieaugušo populācijā vai NBP, kuras pieaugušo populācijā nav konstatētas.

Nevēlamās blakusparādības pēc to biežuma ir iedalītas šādi: ļoti bieži ($> 1/10$), bieži ($> 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($> 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($> 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nezināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežumu grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

- Ļoti bieži: Pastiprināta apetīte

Izmeklējumi

- Ļoti bieži: Prolaktīna koncentrācijas palielināšanās¹, asinsspiediena paaugstināšanās²

Nervu sistēmas traucējumi

- Ļoti bieži: Ekstrapiramidāli simptomi³

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- Bieži: Aizkaitināmība⁴

1. Prolaktīna koncentrācija pacientiem līdz 18 gadu vecumam: $> 20 \text{ ug/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) zēniem; $> 26 \text{ ug/l}$ ($> 1130,428 \text{ pmol/l}$) meitenēm jebkurā laikā. Mazāk nekā 1 % pacientu prolaktīna koncentrācija palielinājās līdz vērtībai, kas pārsniedz 100 ug/l .
2. Ņemot vērā novirzes virs klīniski nozīmīgām robežvērtībām (pielāgots pēc Nacionālā veselības institūta kritērijiem) jeb sistoliskā asinsspiediena palielināšanās par vairāk nekā 20 mmHg vai diastoliskā asinsspiediena palielināšanās par vairāk nekā 10 mmHg jebkurā laikā ir noteikti, pamatojoties uz novirzēm divu akūtu (3 – 6 nedēļas ilg) ar placebo kontrolētu pētījumu laikā.
3. Skatīt apakšpunktu 5.1.
4. Piezīme: Biežums atbilst pieaugušajiem novērotajam, taču aizkaitināmība bērniem un pusaudžiem varētu būt saistīta ar atšķirīgām klīniskajām sekām nekā pieaugušajiem.

4.9 Pārdozēšana

Saņemti ziņojumi par pacientu nāvi klīnisko pētījumu laikā, kad akūti pārdozēts kvetiapīns, ieņemot $13,6 \text{ gramus}$ un pēcreģistrācijas laikā ar tik zemu devu kā 6 gramus . Ziņoti arī pacientu izdzīvošanas gadījumi, kad, akūti pārdozēts, ieņemot līdz 30 gramus lielas devas. Pēcreģistrācijas pieredze liecina, ka ļoti retos kvetiapīna pārdozēšanas gadījumos iestājas nāve vai koma, vai QT intervāla pagarināšanās.

Pacientiem ar jau agrāk esošām smagām kardiovaskulārām slimībām pārdozēšanas izraisīto parādību risks ir lielāks (skatīt apakšpunktu 4.4 Sirds-asinsvadu sistēma).

Kopumā novērotās pazīmes un simptomus izraisīja zāļu zināmās farmakoloģiskās iedarbības pastiprināta izpausme: miegainība un sedācija, tahikardija un hipotensija.

Kvetiapīnam nav specifiska antidota. Smagas saindēšanās gadījumos jāapsver vairāku zāļu iesaistes iespēja un tiek ieteikti intensīvās aprūpes pasākumi: brīvu elpceļu nodrošināšana, adekvātas skābekļa apgādes un elpošanas nodrošināšana, kā arī kardiovaskulārās sistēmas novērošana un atbalsts. Lai gan nav pētīta uzsūkšanās inhibīcija pārdozēšanas gadījumā, kuņģa skalošana var būt indicēta smagas saindēšanās gadījumā un, ja to iespējams veikt vienas stundas laikā pēc zāļu ieņemšanas. Jāapsver medicīniskās ogles lietošana.

Rūpīga medicīniska uzraudzība un novērošana jāturpina, līdz pacients atveseļojas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antipsihotiskie līdzekļi, ATĶ kods: N05AH04.

Darbības mehānisms:

Kvetiapīns ir atipisks antipsihotisks līdzeklis. Kvetiapīns un tā aktīvais metabolīts, kas atrodas cilvēka plazmā (norkvetiapīns), mijiedarbojas ar daudziem nervu impulsu pārvades receptoriem. Kvetiapīnam un norkvetiapīnam ir raksturīga afinitāte pret smadzeņu serotonīna 5HT₂ receptoriem un dopamīna D₁ un D₂ receptoriem. Uzskata, ka, salīdzinot ar tipiskiem antipsihotiskiem līdzekļiem, to klīniskās antipsihotiskās īpašības un zemo tendenci izraisīt nevēlamas EPS rakstura blakusparādības (EPS) nosaka tā receptoru antagonisma kombinācija ar augstāku selektivitāti pret 5HT₂ receptoriem, salīdzinot ar selektivitāti pret D₂ receptoriem. Turklāt N-dealkilketiapīnam ir raksturīga augsta afinitāte pret norepinefrīna transportvielu (NET). Kvetiapīnam un N-dealkilketiapīnam ir raksturīga arī augsta afinitāte pret histamīnerģiskajiem un adrenerģiskajiem α_1 receptoriem, un zemāka afinitāte pret adrenerģiskajiem α_2 un serotonīna 5HT_{1A} receptoriem. Kvetiapīnam nav jūtamas afinitātes pret holīnerģiskajiem muskarīna tipa receptoriem vai benzodiazepīna receptoriem.

Farmakodinamiskie efekti:

Kvetiapīns uzrāda aktivitāti antipsihotiskās aktivitātes testos, piemēram, izvairīšanās testā. Tas

bloķē arī dopamīna agonistu iedarbību, kas konstatēts uzvedības testos vai elektrofizioloģiski, kā arī paaugstina dopamīna metabolītu koncentrāciju, kas ir neiroķīmisks D2 receptoru blokādes rādītājs.

Preklīniskos pētījumos par iespējamām EPS, kvetiapīns nelīdzinās tipiskiem antipsihotiskiem līdzekļiem un tam ir atipiskas īpašības. Kvetiapīns nerada dopamīna D2 receptoru paaugstinātu jutību pēc ilgstošas lietošanas. Lietojot to efektīvās dopamīna D2 receptoru blokējošās devās, kvetiapīns rada tikai vieglu katalēpsiju. Pēc ilgstošas lietošanas kvetiapīns selektīvi iedarbojas uz limbisko sistēmu, radot depolarizējošu blokādi mezolimbiskos dopamīnerģiskos neironos, bet ne nigrostriatālajos neironos.

Kvetiapīns rada minimālu distonijas iespēju ar haloperidolu sensitizētiem vai zāles nelietojušiem Cebus pērtiķiem pēc akūtas vai ilgstošas lietošanas (skatīt apakšpunktum 4.8).

Klīniskā efektivitāte:

Trīs placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pacientiem ar šizofrēniju, lietojot dažādas kvetiapīna devas, netika novērota nekāda atšķirība starp kvetiapīna un placebo EPS sastopamībā vai vienlaikus antiholīnērgisko līdzekļu lietošanas ziņā. Placebo kontrolētā pētījumā, kur tika izvērtētas fiksētas kvetiapīna devas robežās no 75 līdz 750 mg/dienā, netika konstatēta biežāka EPS sastopamība vai antiholīnērgisko līdzekļu lietošana.

Četros placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, vērtējot kvetiapīna devas līdz 800 mg dienā vidēji smagas un smagas mānijas epizožu ārstēšanai, divi bija monoterapijas pētījumi un divi kā kombinācijas terapija ar litiju vai divalproeksu, nekonstatēja atšķirības starp kvetiapīna un placebo terapijas grupām EPS sastopamības vai vienlaikus antiholīnērgisko līdzekļu lietošanas ziņā.

Placebo kontrolētu pētījumu laikā, pētot gados vecākus slimniekus ar psihozēm, kas saistītas ar demenci, ir konstatēts, ka ar kvetiapīnu ārstētajiem pacientiem nevēlamo blakusparādību biežums smadzeņu asinsvadu sistēmā, attiecinot uz 100 pacientgadiem, nepārsniedz to, kāds ir novērots pacientiem, kuri ir saņēmuši placebo.

Vidēji smagu un smagu mānijas epizožu ārstēšanas laikā kvetiapīns uzrādīja lielāku efektivitāti, salīdzinot ar placebo, mānijas simptomu samazināšanās ziņā pēc 3 un 12 nedēļām divos monoterapijas pētījumos. Nav datu no ilgtermiņa pētījumiem par kvetiapīna efektivitāti sekojošu mānijas vai depresijas epizožu profilaksē. Dati par kvetiapīna lietošanu kombinācijā ar divalproeksu vai litiju akūtu, vidēji smagu līdz smagu mānijas epizožu ārstēšanā pēc 3 un 6 nedēļām ir ierobežoti, tomēr kombinētā terapija ir labi panesama. Dati uzrādīja papildus labvēlīgu ietekmi 3. nedēļā. Otrajā pētījumā netika novērota papildus labvēlīga ietekme 6. nedēļā. Vidējā pēdējās nedēļas kvetiapīna deva pacientiem ar uzlabošanos bija aptuveni 600 mg, un aptuveni 85% gadījumu tā bija no 400 līdz 800 mg dienā.

Četros 8 nedēļu klīniskos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar mērenas vai smagas depresijas epizodēm, bipolāru I vai bipolāru II traucējumu gadījumā, kvetiapīna 300 mg un 600 mg rezultāti bija ievērojami pārāki nekā placebo pacientu grupā attiecīgajiem rādītājiem: vidējā uzlabošanās MADRS skalā un atbildes reakcijām, ko definēja kā vismaz 50 % uzlabošanos MADRS kopējā skalā salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Nebija efekta atšķirības pacientiem, kuri saņēma kvetiapīna 300 mg un 600 mg devu.

Divu šo pētījumu turpinājuma fāzē konstatēja, ka ilgtermiņa ārstēšana pacientiem, kuri reaģēja uz kvetiapīna 300 mg un 600 mg terapiju, bija efektīva salīdzinot ar placebo uz depresijas simptomiem, bet neietekmēja mānijas simptomus.

Divos recidīva profilakses pētījumos, kuros vērtēja kvetiapīnu kombinācijā ar garastāvokļa stabilizētājiem pacientiem ar mānijas, depresijas vai jauktām garastāvokļa epizodēm, kombinācija ar kvetiapīnu bija labāka par garastāvokļa stabilizētāju monoterapiju, pagarinot laiku līdz jebkādam atkārtotam garastāvokļa traucējumam (mānijai, jauktam vai depresīvam traucējumam).

kvetiapīns tika lietots divas reizes dienā, pavisam 400 - 800 mg dienā, kombinētā terapijā ar litiju vai valproātu.

Ilgstoša pētījuma laikā (terapija līdz 2 gadiem) vērtējot recidīvu profilaksi pacientiem ar māniju, depresijas vai jaukta tipa lēkmēm, kvetiapīns bija pārāks par placebo, pacientiem ar I tipa bipolārajiem traucējumiem attālinot jebkāda veida garastāvokļa traucējumu (māniju, depresijas vai jaukta tipa traucējumu) recidīvus. Garastāvokļa maiņas pacientu bija attiecīgi 91 (22.5%) kvetiapīna, 208 (51.5%) placebo un 95 (26.1%) litija terapijas grupā. Salīdzinot ilgstošu kvetiapīna terapiju un pāreju uz litija preparātiem pacientiem, kuri ir reaģējuši uz akūtu kvetiapīna terapiju, pāreja uz litija preparātu lietošanu nenodrošina garastāvokļa maiņas recidīva attālināšanu.

Klīniskajos pētījumos pierādīts, ka kvetiapīns ir efektīvs šizofrēnijas un mānijas gadījumos, to lietojot divas reizes dienā, lai gan kvetiapīna farmakokinētiskais pussabrukšanas periods ir 7 stundas. To apstiprinājuši arī dati no pozitrona emisijas tomogrāfijas (PET) pētījuma, kur secināts, ka kvetiapīna 5HT₂ un D₂ receptoru savienošanās laiks ir līdz 12 stundām. Devu, kas lielākas par 800 mg/dienā, drošība un efektivitāte nav izvērtēta.

Ilgtermiņa kvetiapīna efektivitāte šizofrēnijas recidīvu profilaksē nav apstiprināta aklos klīniskajos pētījumos. Atklātos klīniskos pētījumos pacientiem ar šizofrēniju, kvetiapīns bija efektīvs saglabājot klīnisko uzlabošanos terapiju turpinot pacientiem, kas uzrādīja agrīnu atbildi uz terapiju, tādējādi paredzot ilgtermiņa efektivitāti.

Placebo kontrolētos monoterapijas klīniskos pētījumos ar sākotnējo neitrofilu skaitu $\geq 1.5 \times 10^9/L$, gadījumu biežums ar $<1.5 \times 10^9/L$ bija 1.72% kvetiapīna pacientu grupā salīdzinot ar 0.73% placebo pacientu grupā. Visos klīniskajos pētījumos (placebo kontrolētos, atklātos, salīdzinošos; pacienti ar sākotnējo neitrofilu skaitu $\geq 1.5 \times 10^9/L$), biežums ar vismaz vienu gadījumu, kur neitrofilu skaits ir $<0.5 \times 10^9/L$ bija 0,21% pacientiem kvetiapīna grupā un 0% placebo grupā, un biežums $\geq 0.5 - <1.0 \times 10^9/L$ bija 0.75% pacientiem kvetiapīna grupā un 0.11% placebo grupā.

Bērni un pusaudži (no 10 līdz 17 gadu vecumam)

Kvetiapīna efektivitāte un drošība pētīta 3 nedēļas ilgā placebo kontrolētā pētījumā par mānijas ārstēšanu (n= 284, pacienti no ASV, vecums 10–17 gadi). Aptuveni 45% pacientu papildus bija diagnosticēti UDHS. Turklāt tika veikts 6 nedēļas ilgs placebo kontrolēts pētījums par šizofrēnijas ārstēšanu (n = 222 pacienti, vecums 13–17 gadi). Abos pētījumos no tiem izslēdza pacientus, kam nebija atbildes reakcijas pret kvetiapīnu. Ārstēšanu ar kvetiapīnu sāka ar devu 50 mg dienā, ko 2. dienā palielināja līdz 100 mg dienā; pēc tam devu titrēja līdz mērķa devai (400–600 mg dienā mānijas gadījumā; 400–800 mg dienā šizofrēnijas gadījumā), izmantojot soli 100 mg dienā un lietojot zāles divas vai trīs reizes dienā.

Pētījumā par māniju LS vērtības vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem YMRS kopējiem rādītājiem (aktīvā ārstēšana mīnus placebo) bija –5,21 ar 400 mg kvetiapīna dienā un –6,56 ar 600 mg kvetiapīna dienā. Atbildes reakcijas biežums (YMRS uzlabojums par $\geq 50\%$) bija 64% ar 400 mg kvetiapīna dienā, 58 % ar 600 mg kvetiapīna dienā un 37 % placebo grupā.

Pētījumā par šizofrēniju LS vērtības vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem PANSS kopējiem rādītājiem (aktīvā ārstēšana mīnus placebo) bija -8,16 ar 400 mg kvetiapīna dienā un -9,29 ar 800 mg kvetiapīna dienā. Ne terapija ar nelielām kvetiapīna devām (400 mg dienā), ne ar lielām kvetiapīna devām (800 mg dienā) nebija pārāka par placebo attiecībā uz tādu pacientu procentuālo daudzumu, kuriem bija panākta atbildes reakcija, ko definēja kā PANSS kopējā rādītāja samazinājumu par $\geq 30\%$, salīdzinot ar sākotnējo vērtību. Gan mānijas, gan šizofrēnijas gadījumā lielākas devas deva skaitliski mazāku atbildes reakcijas biežumu.

Nav pieejami dati par efekta saglabāšanos vai recidīva profilaksi šajā vecuma grupā.

26 nedēļas ilgā atklātā akūto pētījumu pagarinājumā (n= 380 pacienti), elastīgi lietojot kvetiapīnu 400-800 mg lielās dienas devās, tika iegūti papildu dati par drošību. Tika ziņots par asinsspiediena paaugstināšanos bērniem un pusaudžiem, kā arī par pastiprinātu ēstgribu, ekstrapiramidālajiem simptomiem un prolaktīna līmeņa serumā paaugstināšanos, ko bērniem un pusaudžiem novēroja biežāk nekā pieaugušajiem (skatīt apakšpunktu 4.4 un 4.8).

Ekstrapiramidālie simptomi

Īstermiņa placebo kontrolētā monoterapijas pētījumā, lietojot kvetiapīnu pusaudžiem (vecums 13–17 gadi) ar šizofrēniju, ekstrapiramidālo simptomu kopējais biežums kvetiapīna grupā bija 12,9 %, bet placebo grupā — 5,3 %, lai gan atsevišķu nevēlamo blakusparādību (piemēram, akatīzijas, trīces, ekstrapiramidālo traucējumu, hipokinēzijas, nemiera, psihomotoras hiperaktivitātes, muskuļu stīvuma, diskinēzijas) biežums nevienā no ārstēšanas grupām nepārsniedza 4,1 %. Placebo kontrolētā monoterapijas īstermiņa pētījumā, lietojot kvetiapīnu bērniem un pusaudžiem (vecums 10–17 gadi) ar bipolāru māniju, ekstrapiramidālo simptomu kopējais biežums kvetiapīna grupā bija 3,6%, bet placebo grupā — 1,1%. Atklāta tipa ilgtermiņa pētījumā, lietojot kvetiapīnu šizofrēnijas un bipolāras mānijas ārstēšanai, ārstēšanas izraisītu EPS biežums bija 10%.

Ķermeņa masas palielināšanās

Īstermiņa klīniskajos pētījumos, lietojot kvetiapīnu bērniem (vecums 10–17 gadi), 17 % ar kvetiapīnu ārstēto pacientu un 2,5% ar placebo ārstēto pacientu ķermeņa masa palielinājās par $\geq 7\%$ no sākotnējās ķermeņa masas. Koriģējot atbilstoši normālai augšanai ilgtermiņā, par klīniski nozīmīgu izmaiņu kritēriju izmantoja sākotnējā ķermeņa masas indeksa (KMI) pieaugumu vismaz par 0,5 standarta novirzēm; šim kritērijam atbilda 18,3% pacientu, kuri bija ārstēti ar kvetiapīnu vismaz 26 nedēļas.

Pašnāvība/ domas par pašnāvību vai klīniskā stāvokļa pasliktināšanās

Placebo kontrolētos īstermiņa klīniskajos pētījumos, kuros kvetiapīns lietots bērniem ar šizofrēniju, ar pašnāvību saistītu gadījumu biežums starp pacientiem līdz 18 gadu vecumam kvetiapīna grupā bija 1,4% (2/147), bet placebo grupā — 1,3% (1/75). Placebo kontrolētos īstermiņa pētījumos, kuros kvetiapīns lietots bērniem ar bipolāru māniju, ar pašnāvību saistītu gadījumu biežums starp pacientiem līdz 18 gadu vecumam kvetiapīna grupā bija 1,0% (2/193), bet placebo grupā — 0% (0/90).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Kvetiapīns pēc iekšķīgas lietošanas labi uzsūcas un izteikti metabolizējas. Kvetiapīna lietošanai kopā ar uzturu nav nozīmīgas ietekmes uz tā biopieejamību. Aptuveni 83% kvetiapīna saistās ar plazmas olbaltumvielām. Stabīlas koncentrācijas apstākļos augstākā aktīvā metabolīta (norkvetiapīna) molārā koncentrācija atbilst 35% no konstatētās kvetiapīna koncentrācijas. Kvetiapīna un norkvetiapīna eliminācijas pusperiodu ilgums ir attiecīgi aptuveni 7 un 12 stundas.

Lietošanai reģistrēto preparāta devu robežās kvetiapīna un norkvetiapīna farmakokinētika ir lineāra. Vīriešiem un sievietēm kvetiapīna farmakokinētikas parametri neatšķiras.

Kvetiapīna vidējais klīrenss gados vecākiem cilvēkiem par aptuveni 30 - 50% mazāks nekā 18 - 65 gadus veciem pieaugušajiem.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min/1,73 m²) vidējais kvetiapīna plazmas klīrenss bija samazināts par aptuveni 25%, bet individuālie klīrensa rādītāji bija normas robežās. Vidējais ar urīnu izvadītais molārais brīvā kvetiapīna un tā aktīvā metabolīta (norkvetiapīna), kas atrodas cilvēka plazmā, daudzums ir <5%.

Kvetiapīns izteikti metabolizējas aknās, pēc radioiezīmēta kvetiapīna ieņemšanas mazāk nekā 5% izdalās neizmainītā veidā ar urīnu vai izkārnījumiem. Aptuveni 73% radioaktīvās vielas izdalās ar

urīnu un 21% ar izkārnījumiem. Vidējais kvetiapīna plazmas klīrenss samazinās aptuveni par 25% pacientiem ar zināmiem aknu bojājumiem (stabilu alkohola cirozi). Tā kā kvetiapīns tiek plaši metabolizēts aknās, populācijai ar aknu bojājumiem sagaidāma paaugstināta tā koncentrācija plazmā. Šiem pacientiem var būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt apakšpunktu 4.2).

In vitro pētījumos ir noteikts, ka CYP3A4 ir galvenais par kvetiapīna metabolismu ar citohroma P450 starpniecību atbildīgais enzīms. Norkvetiapīna veidošanās un eliminācija galvenokārt ir saistīta ar CYP3A4.

In vitro kvetiapīns un vairāki tā metabolīti (arī norkvetiapīns) ir vāji cilvēka citohromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 un 3A4 aktivitātes inhibitori. *In vitro* apstākļos CYP inhibīciju novēro tikai tad, ja vielas koncentrācija aptuveni 5 - 50 reizes pārsniedz koncentrāciju, ko novēro, cilvēkam lietojot preparāta devas, kuru lielums ir robežās no 300 līdz 800 mg dienā. Ievērojot minētos *in vitro* iegūtos rezultātus, ir maz ticams, ka kvetiapīna lietošana vienlaicīgi ar citām zālēm varētu izraisīt klīniski nozīmīgu ar citohromu P450 saistītu citu zāļu metabolisma nomākumu.

Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēts, ka kvetiapīns var inducēt citohroma P450 enzīmus. Tomēr īpašos mijiedarbības pētījumos psihotiskiem pacientiem, pēc kvetiapīna lietošanas netika novērota citohroma P450 aktivitātes paaugstināšanās.

Bērni un pusaudži (no 10 līdz 17 gadu vecumam)

Farmakokinētikas rādītājus noteica, izmantojot paraugus no 9 bērniem 10–12 gadu vecumā un 12 pusaudžiem, kuri saņēma stabilu ārstēšanu ar 400 mg kvetiapīna (Seroquel) divreiz dienā. Atbilstoši devai koriģētā pamatsavienojuma kvetiapīna koncentrācija plazmā bērniem un pusaudžiem (10–17 gadu vecumā) līdzsvara fāzē kopumā bija līdzīga kā pieaugušajiem, taču bērniem C_{max} rādītāji bija augstāki par pieaugušajiem novēroto diapazonu. Salīdzinot ar pieaugušajiem, bija augstākas aktīvā metabolīta norkvetiapīna AUC un C_{max} vērtības, attiecīgi par aptuveni 62% un 49% bērniem (10–12 gadu vecumā) un par 28% un 14% pusaudžiem (13–17 gadu vecumā).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Vairākos *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes pētījumos genotoksicitāte netika pierādīta. Laboratorijas dzīvniekiem klīniski nozīmīgas iedarbības līmeņu ietekmē novēroja sekojošas novirzes, kuras vēl nav pierādītas ilgtermiņa klīniskā izpētē: žurkām tika novērota pigmenta izgulsnēšanās vairogdziedzerī; mērkākiem novēroja vairogdziedzera folikulāro šūnu hipertrofiju, plazmas T3 līmeņa pazemināšanos, samazinātu hemoglobīna koncentrāciju un samazinātu balto un sarkano asinsķermenīšu skaitu; suņiem – lēcas saduļķošanās un kataraktu. Ņemot vērā šos novērojumus, kvetiapīna terapijas ieguvums jāizsver attiecībā pret iespējamo risku pacienta drošībai.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Laktozes monohidrāts
Kalcija hidroģenfosfāta dihidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons
Nātrija cietes glikolāts (A tipa)

Tabletes apvalks:

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 4000
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172) - tikai 25 mg un 100 mg tabletēs
Sarkanais dzelzs oksīds (E172) - tikai 25 mg tabletēs

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

ABPE pudelīte ar tabletēm:

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās atvēršanas ir 3 mēneši.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm īpaši uzglabāšanas apstākļi nav nepieciešami.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Blisteriepakojums (PVH/Al): 6 (tikai 25 mg tabletes), 10, 20, 30, 30 x 1, 50, 60, 90, 98,100, 100 x 1, 120 (tikai 150 mg un 300 mg tabletes), 180 (tikai 150 mg un 300 mg tabletes) vai 240 (tikai 150 mg un 300 mg tabletes) tabletes kastītē.

Polietilēna (ABPE) plastmasas pudelīte: 250 tabletes (tikai 100 mg un 200 mg) kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Kventiax 25 mg apvalkotās tabletes: 07-0229

Kventiax 100 mg apvalkotās tabletes: 07-0230

Kventiax 150 mg apvalkotās tabletes: 07-0231

Kventiax 200 mg apvalkotās tabletes: 07-0232

Kventiax 300 mg apvalkotās tabletes: 07-0233

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 30.07.2007.

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010. gada jūlijs.