

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MJEKËSOR

Kventiax® 25 mg film tableta të mbështjellura
Kventiax® 100 mg film tableta të mbështjellura
Kventiax® 150 mg film tableta të mbështjellura
Kventiax® 200 mg film tableta të mbështjellura
Kventiax® 300 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASIORE

1 film tabletë e mbështjellur përmban 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg apo 300 mg kuetiapinë (si kuetiapinë hemifumarat).

Ekscipientët me efekte të njohura

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

Për listën e plotë të ekscipientëve shiko seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tabletë e mbështjellur

Tabletat 25 mg janë të rrumbullakëta, me ngjyrë të kuqe të zbehët film tableta të mbështjellura me skaje të pjerrëta.

Tabletat 100 mg janë të rrumbullakëta, me ngjyrë të verdhë-kafe film tableta të mbështjellura.

Tabletat 150 mg janë të rrumbullakëta, me ngjyrë të bardhë film tableta të mbështjellura me skaje të pjerrëta.

Tabletat 200 mg janë të rrumbullakëta, me ngjyrë të bardhë film tableta të mbështjellura.

Tabletat 300 mg janë në formë të kapsulës, me ngjyrë të bardhë film tableta të mbështjellura.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Kventiax indikohet për:

- trajtimin e skizofrenisë.
- trajtimin e çrregullimit bipolar:
 - Për trajtimin e episodeve të lehta deri në mesatare të manisë në çrregullime bipolare,
 - Për trajtimin e episodeve madhore depresive në çrregullim bipolar
 - Për parandalimin e ripërsëritjes së episodeve manike apo depresive te pacientët me çrregullim bipolar të cilët më herët kanë reaguar në trajtim me kuetiapinë.

4.2 Dozimi dhe metoda e administrimit

Dozimi

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

Për secilin indikacion ekzistojnë orare të ndryshme të dozimit. Prandaj duhet të sigurohet që pacientët të marrin informata të qarta lidhur me dozimin e përshtatshëm për gjendjen e tyre.

Të rriturit:

Për trajtimin e skizofrenisë

Për trajtimin e skizofrenisë, Kventiax duhet të administrohet dy herë në ditë. Doza totale ditore për katër ditët e para të terapisë është 50 mg (Dita 1), 100 mg (Dita 2), 200 mg (Dita 3) dhe 300 mg (Dita 4). Nga dita 4 e më tej, doza duhet të titrohet në dozën e zakonshme efektive prej 300 deri 450 mg/ditë. Varësisht nga reagimi klinik dhe tolerueshmëria e pacientit individual, doza mund të rregullohet nga 150 deri në 750 mg/ditë.

Për trajtimin e episodeve manike të mesme deri në të rënda në çrregullim bipolar

Për trajtimin e episodeve manike që lidhen me çrregullimin bipolar, Kventiax duhet të administrohet dy herë në ditë. Doza totale ditore për katër ditët e para të terapisë është 100 mg (Dita 1), 200 mg (Dita 2), 300 mg (Dita 3) dhe 400 mg (Dita 4). Rregullimet e mëtejme të dozës deri në 800 mg/ditë nga Dita 6 duhet të bëhen në shkallë rritjeje jo më të madhe se 200 mg/ditë.

Varësisht nga reagimi klinik dhe tolerueshmëria e pacientit individual, doza mund të rregullohet nga 200 deri në 800 mg/ditë. Doza e zakonshme efektive sillet nga 400 deri në 800 mg/ditë.

Për trajtimin e episodeve madhore depresive në çrregullim bipolar

Kventiax duhet të administrohet një herë në ditë në kohën e gjumit. Doza totale ditore për katër ditët e para të terapisë është 50 mg (Dita 1), 100 mg (Dita 2), 200 mg (Dita 3) dhe 300 mg (Dita 4). Doza e rekomanduar ditore është 300 mg. Në eksperimente klinike, nuk janë vërejtur beneficione shtesë në grupin me 600 mg krahasuar me grupin me 300 mg (shiko seksionin 5.1). Pacientët individual mund të përfitojnë nga doza 600 mg. Dozat më të mëdha se 300 mg duhet të iniciohen nga mjekët me përvojë në trajtimin e çrregullimit bipolar. Te pacientët individual, në rast të shqetësimeve për tolerancë, eksperimentet klinike kanë treguar që mund të merret në konsideratë reduktimi i dozës deri në më së paku 200 mg.

Për parandalimin e riparaqitjes në çrregullimin bipolar

Për parandalimin e episodeve manike, të përziera apo depresive në çrregullimin bipolar, pacientët të cilët kanë reaguar në kuetiapinë për trajtimin akut të çrregullimit bipolar duhet të vazhdojnë terapinë me dozën e njëjtë. Doza mund të rregullohet varësisht nga reagimi klinik dhe tolerueshmëria e pacientit individual, brenda dozimit prej 300 deri në 800 mg/ditë të administruar dy herë në ditë. Është e rëndësishme që për terapi të vazhdimit të përdoret doza më e ulët efektive.

Të moshuarit:

Sikur me antipsikotikët tjerë, Kventiax duhet të përdoret me kujdes te të moshuarit, posaçërisht gjatë periudhës së dozimit fillestar. Shkalla e titrimit të dozës mund të nevojitet të jetë më e ngadalshme dhe doza terapeutike ditore më e ulët sesa ajo që përdoret te pacientët më të rinj në moshë, varësisht nga reagimi klinik dhe tolerueshmëria e pacientit individual. Klirensi mesatar në plazma i kuetiapinës ishte zvogëluar me 30-50% te subjektet në moshë krahasuar me pacientët në moshë më të re.

Efikasiteti dhe siguria nuk janë vlerësuar te pacientët mbi moshën 65 vjeçare me episode depresive në kuadër të çrregullimit bipolar.

Popullata pediatrike:

Kventiax nuk rekomandohet për përdorim te fëmijët dhe adoleshentët nën moshën 18 vjeçare, për shkak të mungesës së të dhënave që mbështesin përdorimin te kjo grup moshë. Dëshmitë në dispozicion nga eksperimentet klinike të kontrolluara me placebo janë paraqitur në Seksionet 4.4, 4.8, 5.1 dhe 5.2.

Dëmtimi renal:

Rregullimet e dozës nuk janë të nevojshme te pacientët me dëmtim renal.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

Dëmtimi hepatic:

Kuetiapinë metabolizohet në shkallë të gjerë nga mëlçia. Prandaj, Kventiax duhet të përdoret me kujdes te pacientët me dëmtim hepatic të ditur, posaçërisht gjatë periudhës së dozimit fillestar. Pacientët me dëmtim të njohur hepatic duhet të fillohen me 25 mg/ditë. Dozimi duhet të rritet çdo ditë me shkallë rritjeje prej 25-50 mg/ditë deri në arritjen e dozimit efektiv, varësisht nga reagimi klinik dhe tolerueshmëria e pacientit individual.

Metoda e administrimit

Kventiax mund të administrohet me ose pa ushqim.

4.3 Kundërindikacionet

Hipersensitivitet në substancën aktive apo në ndonjërin nga ekscipientët e listuara në seksionin 6.1. Administrimi i njëkohshëm i inhibitorëve të citokromit P450 3A4, siç janë inhibitorët e HIV-proteazës, agjentët azol-antifungal, eritromicina, klaritromicina dhe nefazodoni, kundërindikohet. (Shiko gjithashtu Seksionin 4.5).

4.4 Paralajmërime të veçanta dhe masa paraprake për përdorim

Meqë Kventiax ka disa indikime, profili i sigurisë duhet të merret në konsideratë në lidhje me diagnozën individuale të pacientit dhe dozën që është duke u administruar.

Popullata pediatrike

Kuetiapina nuk rekomandohet për përdorim te fëmijët dhe adoleshentët nën moshën 18 vjeçare, për shkak të mungesës së të dhënave që mbështesin përdorimin te kjo grup moshë. Eksperimentet klinike me kuetiapinë kanë treguar që përveç profilin të njohur të sigurisë të identifikuar tek të rriturit (shiko Seksionin 4.8), disa ngjarje negative janë paraqitur në shpeshësi më të lartë te fëmijët dhe adoleshentët sesa tek të rriturit (rritja e apetitit, ngritjet në prolaktinën në serum, vjellje, riniti dhe sinkope), apo mund të kenë implikime të ndryshme për fëmijët dhe adoleshentët (simptoma ekstrapiramidale dhe iritueshmëri) si dhe është identifikuar një ngjarje që nuk është vërejtur më parë në studimet me të rritur (rritjet në presionin e gjakut). Janë vërejtur gjithashtu ndryshimet në testimet e funksionit tiroid te fëmijët dhe adoleshentët.

Për më tepër, implikimet afatgjata të sigurisë së trajtimit me kuetiapinë në rritje dhe pjekje nuk janë studiuar përtej javës 26. Implikimet afatgjata në zhvillimin konjitiv dhe të sjelljeve nuk janë të ditura. Në eksperimentet klinike të kontrolluara me placebo me pacientë fëmijë dhe adoleshentë, kuetiapina është lidhur me një rritje të incidencës së simptomave ekstrapiramidale (EPS) krahasuar me placebo te pacientët e trajtuar për skizofreni, mani bipolare dhe depresion bipolar (shiko seksionin 4.8).

Vetëvrasja/mendimet për vetëvrasje apo përkeqësimi klinik

Depresioni në çrregullimin bipolar lidhet me një rritje të rrezikut për mendime për vetëvrasje, dëmtim të vetvetes dhe vetëvrasje (ngjarje që lidhen me vetëvrasjen). Ky rrezik vazhdon derisa të shfaqet përsëritja e konsiderueshme. Meqë përmirësimi mund të mos shfaqet gjatë javëve të para apo më shumë të trajtimit, pacientët duhet të monitorohen prej së afërmi deri në shfaqjen e përmirësimit. Është përvojë e përgjithshme klinike që rreziku nga vetëvrasja të mund të rritet në fazat e hershme të shërimit.

Përveç kësaj, mjekët duhet të marrin në konsideratë rrezikun potencial të ngjarjeve që ndërliken me vetëvrasjen pas ndërprerjes së menjëhershme të trajtimit me kuetiapinë, për shkak të faktorëve të njohur të rrezikut për sëmundjen që është duke u trajtuar. Gjendjet tjera psikiatrike për të cilat përshkruhet kuetiapina mund të lidhen gjithashtu me një rrezik të rritur të ngjarjeve të ndërlihdura me vetëvrasje. Përveç kësaj, këto gjendje mund të jenë bashkë-sëmundje me episode madhore depressive.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

Prandaj, masat e njëjta që vrojtohen gjatë trajtimit të pacientëve me episode madhore depresive duhet të vrojtohen gjatë trajtimit të pacientëve me çrregullime tjera psikiatrike.

Pacientët me të kaluar me ngjarje të ndërlidhura me vetëvrasje, apo ata që tregojnë shkallë të konsiderueshme të ideve për vetëvrasje para fillimit të trajtimit dihet se janë në rrezik më të madh nga mendimet për vetëvrasje apo tentimet për vetëvrasje dhe duhet të kenë monitorim të kujdesshëm gjatë trajtimit. Meta-analiza e eksperimenteve klinike të kontrolluara me placebo për barna antidepressante te pacientët e rritur me çrregullime psikiatrike ka treguar një rrezik të rritur të sjelljeve vetëvrasëse me antidepressantë krahasuar me placebo te pacientët e moshës më të re se 25 vjeç.

Pacientët, veçanërisht ata me rrezik të lartë, duhet të kenë mbikëqyrje prej së afërmi gjatë terapisë me barna në fillimin e trajtimit dhe pas ndryshimeve të dozës. Pacientët (dhe kujdestarët e pacientëve) duhet të jenë të njoftuar lidhur me nevojën për të monitoruar për ndonjë përkeqësim klinik, për sjellje apo mendime vetëvrasëse si dhe për ndryshime të pazakonshme në sjellje dhe që të kërkojnë këshilla mjekësore menjëherë nëse paraqiten këto simptoma.

Në studime klinike për periudha më të shkurt të kontrolluara me placebo me pacientë me episode madhore depresive në çrregullim bipolar është vërejtur një rritje e rrezikut për ngjarje që lidhen me vetëvrasje te pacientët e rritur të moshës rinore (më të rinj se 25 vjeç) të cilët trajtoheshin me kuetiapinë krahasuar me ata që trajtoheshin me placebo (3,0% vs. 0%, respektivisht). Studim retrospektiv i kuetiapinës i bazuar në popullatën për trajtimin e pacientëve me çrregullim të madh depresiv ka treguar rrezik të rritur nga vetëlëndimi dhe vetëvrasja te pacientët e moshës prej 25 deri në 64 vjet, pa histori të vetëlëndimit gjatë përdorimit të kuetiapinës me antidepressivë tjerë.

Rreziku metabolik

Duke marrë në konsideratë rrezikun e vërejtur për përkeqësimin e profilit metabolik, duke përfshirë ndryshimet në peshë, ndryshimet në nivelin e glukozës në gjak (shiko hiperglikeminë) dhe në lipide, që janë vërejtur në studime klinike, kohën e fillimit të trajtimit duhet të vlerësohen parametrat metabolik të pacientëve si dhe duhet të kontrollohen rregullisht ndryshimet në këta parametra gjatë gjithë kohëzgjatjes së trajtimit. Përkeqësimi në këta parametra duhet të menaxhohet ashtu siç është klinikisht e përshtatshme (shiko gjithashtu Seksionin 4.8).

Simptomat ekstrapiramidale

Në eksperimentet klinike të kontrolluara me placebo me pacientë të rritur kuetiapina është asociuar me një rritje të incidencës së simptomave ekstrapiramidale (EPS) krahasuar me placebo te pacientët e trajtuar për episode madhore depresive në çrregullim bipolar (shiko seksionet 4.8 dhe 5.1). Përdorimi i kuetiapinës është lidhur me zhvillimin e akatizisë, të karakterizuar me nervozizëm subjektivisht të pakëndshëm apo shqetësues dhe me nevojë për të lëvizur shpesh të shoqëruar me pamundësi për t'u ulur apo qëndruar në një vend. Kjo ka shumë të ngjarë të paraqitet brenda disa javëve të para të trajtimit. Te pacientët që zhvillojnë këto simptoma, rritja e dozës mund të jetë e dëmshme.

Diskinezia Tardive

Nëse shfaqen shenjat dhe simptomat e diskinezisë tardive, duhet të merret në konsideratë reduktimi i dozës apo ndërprerja e kuetiapinës. Simptomat e diskinezisë tardive mund të përkeqësohen apo edhe të bëhen të dukshme pas ndërprerjes së trajtimit (shiko Seksionin 4.8).

Përgjumja dhe marramendja

Trajtimi me kuetiapinë është lidhur me përgjumje dhe simptoma të ndërlidhura, siç janë qetësimi (shiko Seksionin 4.8). Në eksperimente klinike për trajtimin e pacientëve me depresion bipolar, fillimi i veprimit ishte zakonisht brenda 3 ditëve të para të trajtimit dhe ishte kryesisht i intensitetit të lehtë deri në mesatar. Pacientët që përfetojnë përgjumje të intensitetit të lartë mund të kenë nevojë për kontakt më të shpeshtë për së paku 2 javë nga fillimi i përgjumes, apo deri sa të përmirësohen simptomat dhe mund të jetë e nevojshme të merret në konsideratë ndërprerja e trajtimit.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

Hipotensioni ortostatik

Trajtimi me kuetiapinë është lidhur me hipotension ortostatik dhe marramendje të ndërlidhur (shiko Seksionin 4.8) i cili, sikur përgjumja ka fillimin zakonisht gjatë periudhës fillestare të titrimit të dozës. Kjo mund të rrisë paraqitjen e lëndimeve aksidentale (rrëzim), posaçërisht te popullata e moshuar. Prandaj, pacientët duhet të këshillohen që të kenë kujdes derisa të familjarizohen me efektet e mundshme të barit.

Kuetiapina duhet të përdoret me kujdes te pacientët me sëmundje kardiovaskulare të ditur, sëmundje cerebrovaskulare apo gjendje tjera që janë predispozita për hipotension. Në rast se paraqitet hipotensioni ortostatik duhet të merret në konsideratë reduktimi i dozës apo tritrimi më gradual, posaçërisht te pacientët me sëmundje kardiovaskulare kryesore.

Sindroma e apnesë në gjumë

Sindroma e apnesë në gjumë është raportuar te pacientët që kanë përdorur kuetiapinë. Te pacientët që në të njëjtën kohë marrin depresantë të sistemit nervor qendror dhe të cilët kanë të kaluar me apne në gjumë apo janë në rrezik nga ajo, si pacientët që janë mbipeshë/obez apo meshkuj, kuetiapina duhet të përdoret me kujdes.

Sulmet

Në eksperimente të kontrolluara klinike nuk ka pasur dallim në incidencën e sulmeve te pacientët e trajtuar me kuetiapinë apo placebo. Nuk ka të dhëna në dispozicion lidhur me incidencën e sulmeve te pacientët me të kaluar me çrregullim të sulmeve. Sikur me antipsikotikë tjerë, rekomandohet që të kihet kujdes gjatë trajtimit të pacientëve me të kaluar me sulme (shiko Seksionin 4.8).

Sindroma Neuroleptike Malinje

Sindroma neuroleptike malinje është lidhur me trajtim antipsikotik, duke përfshirë kuetiapinën (shiko Seksionin 4.8). Manifestimet klinike përfshijnë hiperterminë, statusin e ndryshuar mendor, ngurtësinë muskulore, jostabilitetin autonomik dhe rritjen e kreatinë fosfokinazës. Në një ndodhi të tillë, kuetiapina duhet ndërprerë dhe duhet dhënë trajtimi i përshtatshëm mjekësor.

Neutropenia e rëndë dhe agranulocitoza

Neutropenia e rëndë (numri i neutrofileve $<0,5 \times 10^9/L$) është raportuar në eksperimentet klinike me kuetiapinë. Shumica e rasteve të neutropenisë së rëndë janë paraqitur brenda disa muajve të fillimit të terapisë me kuetiapinë. Nuk ka pasur ndonjë marrëdhënie të dukshme me dozën. Gjatë përvojës pas marketingut, disa raste ishin fatale. Faktorët e mundshëm të rrezikut për neutropeni përfshijnë gjendjen ekzistuese nga më parë me numër të ulët të qelizave të bardha të gjakut dhe të kaluar me neutropeni të nxitur nga barnat.

Sidoqoftë, disa raste janë paraqitur te pacientë pa faktorë paraekzistues rreziku. Kuetiapina duhet të ndërpritet te pacientët me numër të neutrofileve $<1,0 \times 10^9/L$. Pacientët duhet të mbahen në vëzhgim për shenja dhe simptoma të infeksionit dhe duhet të përcillet numri i neutrofileve (derisa të tejkalojnë $1,5 \times 10^9/L$) (shiko seksionin 5.1).

Neutropenia duhet të merret në konsideratë te pacientët që paraqiten me infeksion apo ethe, posaçërisht në mungesë të faktorëve të dukshëm predispozues, dhe duhet menaxhohet ashtu siç është e përshtatshme në aspektin klinik.

Pacientët duhet të këshillohen që menjëherë të raportojnë paraqitjen e shenjave/simptomave që janë konsistente me agranulocitozë apo infeksion (p.sh. ethe, ligështim, letargji apo skuqje të fytit) në çfarëdo kohe gjatë terapisë me Kventiax. Pacientëve të tillë duhet t'u bëhet menjëherë analiza e numrit të qelizave të bardha të gjakut (WBC) dhe e numrit absolut të neutrofileve (ANC), posaçërisht në rastet kur mungojnë faktorët predispozues.

Efektet anti-kolinergjike (muskarinik)

Norkuetiapina, metabolit aktiv i kuetiapinës, ka afinitet mesatar deri te i fortë për disa nëntipe

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

receptorësh muskarinik. Kjo kontribuon që ADR-të të reflektojnë efekte anti-kolinergjike kur kuetiapina përdoret në doza të rekomanduara, kur përdoret njëkohësisht me barna tjera që kanë efekte anti-kolinergjike dhe në caktimin e mbidozës. Kuetiapina duhet të përdoret me kujdes te pacientët që marrin barna që kanë efekte anti-kolinergjike (muskarinike). Kuetiapina duhet të përdoret me kujdes te pacientët me diagnozë aktuale apo me të kaluar paraprake të mbajtjes urinare, hipertrofi prostatike klinikisht të konsiderueshme, obstruksion intestinal apo gjendje të ndërlidhur, presion të rritur intraokular apo glaukomë me kënd të ngushtë. (Shiko seksionet 4.5, 4.8, 5.1 dhe 4.9.)

Ndërveprimet

Shiko gjithashtu Seksionin 4.5

Përdorimi i njëkohshëm i kuetiapinës me nxitës të fortë të enzimës hepatike siç është karbamazepina apo fenitoina zvogëlojnë në mënyrë thelbësore përqendrimet e kuetiapinës në plazmë, gjë që mund të ndikojë në efikasitetin e terapisë me kuetiapinë. Te pacientët që marrin nxitës të enzimës hepatike, fillimi i trajtimit me kuetiapinë duhet të bëhet vetëm nëse mjeku konsideron që benefitet e kuetiapinës i kalojnë rreziqet e largimit të nxitësit të enzimës hepatike. Është me rëndësi që çfarëdo ndryshimi në nxitësin të jetë gradual dhe nëse kërkohet ai të zëvendësohet me jo-nxitës (p.sh. valproati i natriumit).

Pesha

Shtimi i peshës është raportuar te pacientët që janë trajtuar me kuetiapinë dhe ata duhen monitoruar dhe menaxhuar siç është e përshtatshme në aspektin klinik dhe duke iu përmbajtur udhëzimeve të antipsikotikut të përdorur (shiko seksionet 4.8 dhe 5.1).

Hiperglikemia

Hiperglikemia dhe/ose zhvillimi apo përkeqësimi i diabetit i lidhur herë pas herë me ketoacidozë apo koma është raportuar rrallëherë, duke përfshirë disa raste fatale (shiko seksionin 4.8). Në disa raste është raportuar rritje paraprake e peshës trupore që mund të jetë faktor predispozues. Këshillohet monitorimi i duhur klinik në pajtueshmëri me udhëzimet e antipsikotikut të përdorur. Pacientët e trajtuar me ndonjë agent antipsikotik duke përfshirë kuetiapinën, duhet të vëzhgohen për shenja dhe simptoma të hiperglikemisë (siç janë polidipsia, poliuria, polifagia dhe ligështimi), dhe pacientët me diabet melit apo me faktorë rreziku për diabet melit duhet të monitorohen rregullisht për përkeqësim të kontrollit të glukozës. Pesha trupore duhet të monitorohet rregullisht.

Lipidet

Në eksperimente klinike me kuetiapinë janë vërejtur rritje të triglicerideve, kolesterolit LDL dhe kolesterolit të përgjithshëm, si dhe rënie të kolesterolit HDL (shiko seksionin 4.8). Ndryshimet në lipide duhet të menaxhohen në mënyrë sa më të përshtatshme klinike.

Prolongimi i QT-së

Në eksperimente klinike dhe përdorim në pajtueshmëri me SPC, kuetiapina nuk është asociuar me rritje të vazhdueshme të intervaleve absolute të QT-së. Në rastet pas marketingut, është raportuar për prolongim të QT-së me kuetiapinë në doza terapeutike (shiko seksionin 4.8) dhe në raste të mbidozimit (shiko seksionin 4.9). Sikur me antipsikotikët tjerë, duhet pasur kujdes kur kuetiapina u përshkruhet pacientëve me sëmundje kardiovaskulare apo atyre me të kaluar në familje me prolongim të QT-së. Gjithashtu duhet pasur kujdes kur kuetiapina përshkruhet qoftë me barna që dihet se rrisin intervalin QT apo me neuroleptikë të njëkohshëm, posaçërisht tek të moshuarit, te pacientët me sindromë kongjenitale të QT-së së gjatë, insuficiencë kongjестive të zemrës, hipertrofi të zemrës, hipokalemi apo hipomagnezemi (shiko seksionin 4.5).

Kardiomiopatia dhe Miokarditi

Kardiomiopatia dhe miokarditi janë raportuar në provat klinike dhe gjatë përvojës pas plasimit në treg (shih pjesën 4.8). Tek pacientët me kardiomiopati ose miokardit të dyshuar duhet të merret parasysht ndërprerja e kuetiapinës.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

Reaksione negative të rënda të lëkurës

Reaksione negative të rënda të lëkurës (RNRLs), duke përfshirë sindromën Stevens-Johnson (SJS), nekrolizën toksike epidermale (NTE), pustulozën ekzantematike akute të gjeneralizuar (PEAGj), eritemën multiforme (EM) dhe reagimin ndaj barnave me eozinofili dhe simptoma sistematike (RBESS), të cilat mund të jenë kërcënuese për jetën ose fatale, janë raportuar shumë rrallë gjatë trajtimit me kuetiapinë. RNRL-të zakonisht paraqiten me një ose më shumë nga simptomat e mëposhtme: skuqe të gjerë të lëkurës që mund të jetë pruritike ose e shoqëruar me pustula, dermatit eksfoliativ, ethe, limfadenopati dhe eozinofili ose neutrofil të mundshme. Shumica e këtyre reaksioneve janë paraqitur brenda 4 javëve pas fillimit të terapisë me kuetiapinë, disa reagime RBESS janë paraqitur brenda 6 javëve pas fillimit të terapisë me kuetiapinë. Nëse shfaqen shenja dhe simptoma që i sugjerojnë këto reaksione të rënda të lëkurës, kuetiapina duhet të tërhiqet menjëherë dhe duhet të merret parasysh trajtim alternativ.

Tërheqja

Simptomat akute të tërheqjes si pagjumësia, nauzea, dhembja e kokës, diarreja, vjellja, marramendja dhe irritueshmëria janë përshkruar pas ndërprerjes së menjëhershme të kuetiapinës. Rekomandohet tërheqja graduale gjatë një periudhe prej së paku një deri dy javë. (Shiko seksionin 4.8)

Pacientët e moshuar me psikozë të lidhur me demencën

Kuetiapina nuk është miratuar për trajtim të psikozës së ndërlidhur me demencë. Një rritje prej afërsisht 3-fish e rrezikut për ngjarje negative cerebrovaskulare është vërejtur në eksperimente të randomizuara të kontrolluara me placebo te pacientët me demencë me disa antipsikotikë atipik. Mekanizmi për këtë rritje të rrezikut nuk është i njohur. Rritja e rrezikut nuk mund të përjashtohet për antipsikotikët tjerë apo grupet tjera të pacientëve. Kuetiapina duhet të përdoret me kujdes te pacientët me faktorë rreziku për sulm në tru.

Në meta-analizën e antipsikotikëve atipik, është raportuar se pacientët e moshuar me psikozë të ndërlidhur me demencë i nënshtrohen një rreziku të rritur nga vdekja krahasuar me placebo. Në dy studime 10 javore të kontrolluara me placebo për kuetiapinën me të njëjtin grup të pacientëve (n=710); mosha mesatare: 83 vjeç; diapazoni i moshës: 56-99; incidenca e mortalitetit te pacientët e trajtuar me kuetiapinë ishte 5,5% krahasuar me 3,2% te grupi me placebo. Pacientët në këto eksperimente kanë vdekur nga lloje të ndryshme të shkaktarëve që ishin konsistent me pritshmëritë për këtë grup.

Pacientët e moshuar me sëmundje të Parkinsonit (PS)/parkinsonizëm

Studimi retrospektiv i kuetiapinës të bazuar te popullata për trajtimin e pacientëve me MDD ka treguar rrezik të shtuar nga vdekja gjatë përdorimit të kuetiapinës në pacientët e moshës > 65 vjeç. Kjo lidhshmëri nuk ishte e pranishme kur pacientët me PS u hoqën nga analiza. Duhet patur kujdes nëse kuetiapini i përshkruhet pacientëve me PS.

Disfagia

Disfagia (shiko seksionin 4.8) është raportuar me kuetiapinë. Kuetiapina duhet të përdoret me kujdes te pacientët me rrezikshmëri për pneumoni në frymëmarrje.

Konstipacioni dhe obstruksioni intestinal

Konstipacioni paraqet faktor rreziku për obstruksion intestinal. Konstipacioni dhe obstruksioni intestinal janë raportuar me kuetiapinë (shiko seksionin 4.8). Kjo përfshinë raportime për raste fatale te pacientët që janë në rrezik më të madh të obstruksionit intestinal, duke përfshirë ata që njëkohësisht marrin barna të shumëfishta të cilat zvogëlojnë lëvizshmërinë intestinale dhe/ose mund të mos raportojnë simptoma të konstipacionit. Pacientët me obstruksion intestinal/ileus duhet të menaxhohen me monitorim pre së afërmi dhe me përkujdesje urgjente.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

Tromboembolizmi venoz (VTE)

Me barna antipsikotike janë raportuar raste të tromboembolizmit venoz (VTE). Meqë pacientët e trajtuar me antipsikotikë shpesh paraqiten me faktorë të fituar të rrezikut për VTE, të gjithë faktorët e mundshëm të rrezikut për VTE duhet të identifikohen para dhe gjatë trajtimit me kuetiapinë dhe duhet të ndërmerren masa preventive.

Pankreatiti

Pankreatiti është raportuar në eksperimente klinike dhe gjatë përvojës pas marketingut. Në raportet pas marketingut, derisa të gjitha rastet nuk ishin të theksuara me faktorë rreziku, shumë pacientë kishin faktorë të cilët dihet se lidhen me pankreatitin siç janë rritja e triglicerideve (shiko seksionin 4.4), gurët në tëmth dhe konsumimi i alkoolit.

Informata shitesë

Të dhënat për kuetiapinën në kombinim me divalproex apo litium në episode manike akute mesatare deri në të rënda janë të kufizuara; megjithatë, terapia e kombinuar është toleruar mirë (shiko seksionin 4.8 dhe 5.1). Të dhënat kanë treguar një efekt shitesë në javën 3.

Keqpërdorimi dhe abuzimi

Janë raportuar raste të keqpërdorimit dhe abuzimit. Mund të jetë e nevojshme që të kihet kujdes kur kuetiapina u përshkruhet pacientëve me të kaluar me abuzim alkooli apo droge.

Laktoza

Ku produkt mjekësor përmban laktozë. Pacientët me probleme të rralla të jotolerancës ndaj galaktozës, mungesë totale të laktazës ose malapsorbim të glukozës dhe galaktozës nuk guxojnë ta marrin këtë bar.

Natriumi

Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për tabletë, që në esencë mund të thuhet se është “pa natrium”.

4.5 Ndërveprimi me produktet tjera mjekësore dhe format tjera të ndërveprimit

Duke marrë në konsideratë efektet kryesore të kuetiapinës në sistemin nervor qendror, kuetiapina duhet të përdoret me kujdes në kombinim me produktet tjera mjekësore që veprojnë në mënyrë qendrore dhe me alkoolin.

Duhet pasur kujdes gjatë trajtimit të pacientëve që marrin barna tjera që kanë efekte antikolinergjike (muskarinike) (shiko seksionin 4.4).

Citokromi P450 (CYP) 3A4 është enzima që është kryesisht përgjegjëse për metabolizimin e kuetiapinës të ndërmjetësuar nga citokromi P450. Në një studim me vullnetarë të shëndetshëm, administrimi i njëkohshëm i kuetiapinës (dozimi prej 25 mg) me ketokonazol, inhibitor i CYP3A4, ka shkaktuar rritje 5 deri 8 fish të AUC-së së kuetiapinës. Duke u bazuar në këtë, përdorimi i njëkohshëm i kuetiapinës me inhibitorë të CYP3A4 kundërrindikohet. Gjithashtu, gjatë trajtimit me kuetiapinë nuk rekomandohet konsumimi i lëngut të grejpfrutit.

Në eksperiment me dozë të shumëfishtë me pacientë për të vlerësuar farmakokinetikën e kuetiapinës së dhënë para dhe gjatë trajtimit me karbamazepinë (një nxitës i njohur i enzimës hepaticë), bashkë-administrimi i karbamazepinës ka rritur në mënyrë të konsiderueshme klirensin e kuetiapinës. Kjo rritje e klirensit ka zvogëluar ekspozimin sistematik të kuetiapinës (siç është matur përmes AUC-së) në një vlerë mesatare prej 13% të ekspozimit gjatë administrimit të vetëm kuetiapinës; te disa pacientë është vërejtur efekt edhe më i madh. Si pasojë e këtij ndërveprimi, mund të paraqiten nivele më të

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

ulëta të përqendrimit në plazma, gjë që mund të ndikojë në efikasitetin e terapisë me kuetiapinë. Bashkë-administrimi i kuetiapinës dhe fenitoinës (tjetër nxitës i enzimës mikrozomale) ka shkaktuar rritje të madhe në klirensin e kuetiapinës me afërsisht 450%. Te pacientët që marrin nxitës të enzimës hepatike, inicimi i trajtimit duhet të bëhet vetëm atëherë kur mjeku konsideron që benefitet e kuetiapinës tejkalojnë rreziqet e largimit të nxitësit të enzimës hepatike. Është e rëndësishme që çfarëdo ndryshimi në nxitësin të jetë gradual, dhe nëse kërkohet, ai të zëvendësohet me jo-nxitës (p.sh. valoproat natriumi) (shiko seksionin 4.4).

Farmakokinetika e kuetiapinës nuk ka ndryshuar dukshëm nga bashkë-administrimi i antidepressantëve imipraminë (inhibitor i njohur i CYP 2D6) apo fluoksetinë (inhibitor i njohur i CYP 3A4 dhe CYP 2D6).

Farmakokinetika e kuetiapinës nuk ka ndryshuar dukshëm nga bashkë-administrimi i antipsikotikëve risperidon apo haloperidol. Përdorimi i njëkohshëm i kuetiapinës dhe tirodazinës ka shkaktuar një rritje të klirensit të kuetiapinës me afërsisht 70%.

Farmakokinetika e kuetiapinës nuk ka ndryshuar pas bashkë-administrimit me cimetidinë.

Farmakokinetika e litiumit nuk ka ndryshuar kur është bashkë-administruar me kuetiapinë.

Në një studim 6 javor, të randomizuar, me litium dhe kuetiapinë me lirim të zgjatur krahas placebos dhe kuetiapinës me lirim të zgjatur te pacientët e rritur me mani akute, është vërejtur një incidencë më e lartë e ngjarjeve të ndërlidhura ekstrapiramidale (në veçanti tremori), përgjumja dhe shtimi i peshës në grupin me litium të shtuar krahasuar me grupin me shtim të placebos (shiko seksionin 5.1).

Farmakokinetika e valproat natriumit dhe kuetiapinës nuk kanë ndryshuar në shkallë që është relevante klinikisht kur janë bashkë-administruar. Një studim retrospektiv me fëmijë dhe adoleshentë që kanë marrë valproat, kuetiapinë apo të dyja është gjetur incidencë më e lartë e leukopenisë dhe neutropenisë në grupin me kombinim krahasuar me grupet me monoterapi.

Nuk janë kryer studime formale të ndërveprimit me produkte mjekësore kardiovaskulare që përdoren më shpesh.

Duhet pasur kujdes kur kuetiapina përdoret në mënyrë të njëkohshme me produktet mjekësore që njihen që shkaktojnë disbalanc të elektrolitëve apo që zgjasin intervalin QT. Ka pasur raportime të rezultateve pozitive falso në enzimën imunosei për metadonin dhe antidepressivët treciklik te pacientët që kanë marrë kuetiapinë. Rekomandohet konfirmimi i rezultateve të dyshuara të analizave të imunoseis përmes një teknike të përshtatshme kromotopografike.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe gjidhënia

Shtatzënia

Tremujori i parë

Një sasi mesatare e të dhënave të publikuara nga shtatzënitë e ekspozuara (d.m.th. rezultatet nga ndërmjet 300-1000 shtatzëni), duke përfshirë raporte individuale dhe disa studime vrojtuese nuk sugjerojnë ndonjë rritje të rrezikut nga keqformimet për shkak të trajtimit. Sidoqoftë, bazuar në të gjitha të dhënat në dispozicion, nuk mund të nxirret një përfundim definitiv. Studimet me kafshë kanë treguar toksicitet riprodhues (shiko seksionin 5.3). Prandaj, kuetiapina duhet të përdoret gjatë shtatzënisë vetëm nëse benefitet arsyetojnë rreziqet potenciale.

Tremujori i tretë

Të porsalindurit e ekspozuar ndaj antipsikotikëve (duke përfshirë kuetiapinë) gjatë tremujorit të tretë të shtatzënisë janë të rrezik nga reaksionet negative duke përfshirë simptomat ekstrapiramidale dhe/ose të tërheqjes që mund të dallojnë nga niveli i ashpërsisë dhe kohëzgjatja pas lindjes. Ka pasur raportime

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

të agjitacionit, hipertonisë, hipotonisë, tremorit, përgjumjes, shqetësimit respirator, apo çrregullimit në ushqyeshmëri. Rrjedhimisht, të porsalindurit duhet të monitorohen me kujdes.

Ushqyerja me gji

Bazuar në të dhëna shumë të limituara nga raportet e publikuara për ekskretimin e kuetiapinës në qumësht të gjirit të njerëzit, ekskretimi i kuetiapinës në doza terapeutike duket të jetë jokonsistente. Për shkak të mungesës së të dhënave konfirmuese, duhet të merret vendim nëse duhet të ndërpritet ushqyerja me gji apo të ndërpritet terapia me Kventiax duke e marrë në konsideratë benefitin nga gjidhënia për fëmijën dhe benefitin e terapisë për gruan.

Fertiliteti

Efektet e kuetiapinës në fertilitetin njerëzor nuk janë vlerësuar. Efektet që lidhen me nivelet e ngritura të prolaktinës janë vërejtur te minjtë e mëdhenj, edhe pse këto nuk janë drejtpërdrejt relevante te njerëzit (shiko seksionin 5.3 të dhënat paraklinike).

4.7 Efektet në zotësinë për të vozitur dhe për të përdorur makineritë

Duke marrë në konsideratë efektet e saj kryesore në sistemin nervor qendror, kuetiapina mund të interferojë me aktivitete të cilat kërkojnë vigjilencë mendore. Prandaj, pacientët duhet të këshillohen që të mos vozisin apo operojnë makineri, derisa të bëhet e ditur ndjeshmëria individuale në të.

4.8 Efektet e padëshirueshme

Reaksionet Negative në Bar (ADR-të) të raportuara më së shpeshti me kuetiapinë ($\geq 10\%$) janë përgjumja, marramendja, dhembja e kokës, tharja e gojës, simptomat e tërheqjes (ndërprerjes), ngritja e niveleve të triglicerideve në serum, ngritja e nivelit të kolesterolit total (kryesisht kolesterolit LDL), rënia e nivelit të kolesterolit HDL, shtimi i peshës, rënia e hemoglobinës dhe simptomat ekstrapiramidale.

Janë vënë re reagime të rënda në lëkurë (SCARs), duke përfshirë sindromin e Stiven-Xhonsonit (SJS), nekrolizën toksike epidermale (TEN), reagimin e barit me eozinofili dhe simptoma sistematike (DRESS) në kombinim me terapinë me kuetiapinë.

Incidencat e ADR-ve të ndërlidhura me terapinë me kuetiapinë janë paraqitur në tabelën e mëposhtme (Tabela 1) sipas formatit të rekomanduar nga Këshilli për Organizatat Ndërkombëtare të Shkencave Mjekësore (Grupi Punues i CIOMS III; 1995).

Tabela 1 ADR-të që lidhen me terapinë me kuetiapinë

Shpeshësia e ngjarjeve negative është renditur sikur në vijim: shumë e zakonshme ($\geq 1/10$), e zakonshme ($\geq 1/100$, $< 1/10$), e pazakonshme ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), e rrallë ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), shumë e rrallë ($< 1/10,000$) dhe nuk njihet (nuk mund të vlerësohet nga të dhënat në dispozicion).

Klasa i sistemit të organeve	Reaksioni negativ i barit
<i>Çrregullimet në sistemin e qarkullimit të gjakut dhe limfatik</i>	
Shumë e zakonshme:	zvogëlimi i hemoglobinës ²²
E zakonshme:	leukopenia ^{1,28} , zvogëlimi i numrit të neutrofileve, rritja e eozinofileve ²⁷
E pazakonshme:	trombocitopenia, anemia, rënia e numrit të pllakëzave ¹³ , neutropenia ¹
E rrallë:	agranulocitoza ²⁶
<i>Çrregullimet në sistemin imunitar</i>	
E pazakonshme:	hipersensitiviteti (duke përfshirë reaksionet alergjike në lëkurë)
Shumë e rrallë:	reaksion anafilaktik ⁵

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

<i>Çrregullimet endokrine</i>	
E zakonshme:	hiperprolaktinemia ¹⁵ , rënia në T ₄ total ²⁴ , rënia në T ₄ e lirë ²⁴ , rënia në T ₃ total ²⁴ , rritjet në TSH ²⁴
E pazakonshme:	rëniet në T ₃ të lirë ²⁴ , hipotiroidizmi ²¹
Shumë e rrallë:	sekretimi jo i duhur i hormonit antidiuretik
<i>Çrregullimet në metabolizëm dhe ushqyeshmëri</i>	
Shumë e zakonshme:	ngritjet në nivelet e triglicerideve në serum ^{10,30} , ngritjet në kolesterolin e përgjithshëm (kryesisht në kolesterolin LDL) ^{11,30} , rëniet në kolesterolin HDL ^{17,30} , shtimi i peshës ^{8,30}
E zakonshme:	rritja e apetitit, glukoza në gjak e rritur në nivele hiperglikemike ^{6,30}
E pazakonshme:	hiponatremia ¹⁹ , diabeti mellit ^{1,5} , përkeqësimi i diabetit ekzistues nga më parë
E rrallë:	sindroma metabolike ²⁹
<i>Çrregullimet psikiatrike</i>	
E zakonshme:	ëndrra jonormale dhe ankthe, ide për vetëvrasje dhe sjellje vetëvrasëse ²⁰
E rrallë:	somnambulizëm dhe reaksione të ndërlidhura si folja në gjumë dhe çrregullimet në ushqyeshmëri që lidhen me gjumin
<i>Çrregullimet e sistemit nervor</i>	
Shumë e zakonshme:	marramendja ^{4,16} , dhembje koke, përgjumje ^{2,16} , simptoma ekstrapiramidale ^{1,21}
E zakonshme:	disartria
E pazakonshme:	sulm ¹ , sindroma e këmbëve me nerva, diskinezia tradive, ^{1,5} sinkope ^{4,16} gjendja konfuze
<i>Çrregullimet kardiake</i>	
E zakonshme:	takikardia ⁴ , palpitacione ²³
E pazakonshme:	prolongim i QT-së ^{1,12,18} , bradikardia ³²
Nuk dihet	Kardiomiopatia, miokarditi
<i>Çrregullimet e syrit</i>	
E zakonshme:	turbullim i të shikuarit
<i>Çrregullimet vaskulare</i>	
E zakonshme:	hipotension ortostatik ^{4,16}
E rrallë:	trombembolizëm venoz ¹
Nuk dihet:	sulmi në tru ³³
<i>Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale</i>	
E zakonshme:	dispnea ²³
E pazakonshme:	rinit
<i>Çrregullimet gastrointestinale</i>	
Shumë e zakonshme:	tharje e gojës
E zakonshme:	dispepsia, konstipacion, vjellje ²⁵
E pazakonshme:	disfagia ⁷
E rrallë:	pankreatit ¹ , obstruksion/ileus intestinal
<i>Çrregullimet hepatobiliare</i>	
E zakonshme:	ngritjet e alaninë aminotransferazë transaminazës në serum (ALT) ³ , ngritjet në nivelet e gama-GT-së ³ .
E pazakonshme:	ngritjet në aspartat aminotransferazë në serum (AST) ³
E rrallë:	verdhëza ⁵ , hepatiti
<i>Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror</i>	
Shumë e rrallë:	angioedema ⁵ , sindroma Stevens-Johnson ⁵
Nuk dihen:	nekroliza toksike epidermale, eritema multiforme, Pustuloza ekzantematoze akute e e gjeneralizuar (PEAGj), Reagimi ndaj Barit me Eozinofili dhe Simptoma Sistemike (DRESS), vaskuliti i lëkurës
<i>Çrregullimet muskulo-skeletore dhe të indit lidhës</i>	
PI Text045620_1	26.04.2023 - Updated: 26.04.2023
Page 11 of 22	

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

Shumë e rrallë:	rabdomioliza
<i>Çrregullimet e veshkave dhe sistemit urinar</i>	
E pazakonshme:	mbajtje e urinës
<i>Shtatzënia, puerperiumi dhe gjendjet perinatale</i>	
Nuk dihen:	sindroma neonatale e tërheqjes së barit ³¹
<i>Çrregullimet në sistemin riprodhues dhe çrregullimet në gjinj</i>	
E pazakonshme:	keqfunksionim seksual
E rrallë:	priapizëm, galaktorea, ënjtje e gjinjve, çrregullim menstrual
<i>Çrregullime të përgjithshme dhe gjendjet e vendit të administrimit</i>	
Shumë e zakonshme:	simptomat e tërheqjes (ndërprerjes) ^{1,9}
E zakonshme:	asteni e lehtë, edeme periferike, iritueshmëri, pireksi
E rrallë:	sindroma neuroleptike malinje ¹ , hipotermia.
<i>Kërkimet</i>	
E rrallë:	ngritjet në kreatinë fosfokinazë në gjak ¹⁴

1. Shiko seksionin 4.4.

2. Përgjumja mund të paraqitet zakonisht gjatë dy javëve të para të trajtimit dhe në përgjithësi përmirësohet me vazhdimin e administrimit të kuetiapinës.

3. Ngritjet asimptomatike (ndryshimi nga normalja në > 3X ULN në çdo kohë) në transaminazën në serum (ALT, AST) apo nivelet gama-GT janë vërejtur te disa pacientë tek të cilët është administruar kuetiapina. Këto ngritje zakonisht ishin të kthyeshme me vazhdimin e trajtimit me kuetiapinë.

4. Sikur me antipsikotikët tjerë me aktivitet bllokues adrenergjik alfa 1, kuetiapinë shpesh mund të nxisë hipotension ortostatik, që lidhet me marramendje, takikardi dhe, te disa pacientë, me sinkope, posaçërisht gjatë fazës fillestare të titrimit të dozës. (Shiko seksionin 4.4).

5. Llogaritjet e shpeshtësisë për këto ADR janë marrë vetëm nga të dhënat pas tregtimit.

6. Glukoza në gjak pa ngrënie ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) apo glukoza në gjak me ngrënie ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) në së paku një rast.

7. Është vërejtur një rritje në shkallën e disfagisë me kuetiapinë krahasuar me placebo vetëm në eksperimente klinike te depresioni bipolar.

8. Bazuar në rritjen >7% të peshës trupore nga niveli bazë. Paraqitet kryesisht gjatë javëve të para të trajtimit tek të rriturit.

9. Simptomat e tërheqjes në vijim janë vërejtur më së shpeshti në eksperimentet klinike akute të kontrolluara me placebo me monoterapi, ku janë vlerësuar simptomat e ndërprerjes: pagjumësia, nauzea, dhembja e kokës, diarreja, vjellja, marramendja dhe iritueshmëria. Incidenca e këtyre reaksioneve kishte rënë dukshëm 1 javë pas ndërprerjes.

10. Trigliceridet ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pacientët e moshës ≥ 18 vjeç) apo ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pacientët e moshës <18 vjeç) në së paku një rast.

11. Kolesterolin ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (pacientët e moshës ≥ 18 vjeç) apo ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (pacientët e moshës <18 vjeç) në së paku një rast. Shumë shpesh është vërejtur rritje në kolesterolin LDL prej ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L). Ndryshimi mesatar ndër pacientë që kishin këtë rritje ishte 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).

12. Shiko tekstin e mëposhtëm.

13. Pllakëzat $\leq 100 \times 10^9/L$ në së paku një rast.

14. Bazuar në raportimet për ngjarje negative nga eksperimentet klinike për rritjen e kreatinë fosfokinazës në gjak që nuk lidhet me sindromën neuroleptike malinje.

15. Nivelet e prolaktinës (pacientët e moshës >18 vjeç): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) meshkujt; >30 µg/L (>1304,34 pmol/L) femrat në çdo moment.

16. Mund të çojë në rrëzime.

17. Kolesterolin HDL: <40 mg/dL (1,025 mmol/L) meshkujt; <50 mg/dL (1,282 mmol/L) femrat në çdo moment.

18. Incidenca e pacientëve që kanë ndryshim të QTc-së nga <450 msec në ≥ 450 msec me rritje prej ≥ 30 msec. Në eksperimentet e kontrolluara me placebo me kuetiapinë, ndryshimi mesatar dhe

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

incidenca e pacientëve të cilit kishin ndryshim në një nivel klinikisht të konsiderueshëm ishte e ngjashme ndërmjet kuetiapinës dhe placebo.

19. Ndryshimi nga >132 mmol/L në ≤ 132 mmol/L në së paku një rast.

20. Rastet e ideve vetëvrasëse dhe sjelljeve vetëvrasëse janë raportuar gjatë terapisë me kuetiapinë apo menjëherë pas ndërprerjes së trajtimit (shiko seksionet 4.4 dhe 5.1).

21. Shiko seksionin 5.1.

22. Niveli i zvogëluar i hemoglobinës në ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) meshkujt, ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) femrat në së paku një rast janë paraqitur në 11% të pacientëve me kuetiapinë në të gjitha eksperimentet duke përfshirë zgjatjet me etiketë të hapur. Për këta pacientë, rënia maksimale mesatare në nivelin e hemoglobinës në çdo moment ishte -1,50 g/dL.

23. Këto raportime shpesh janë paraqitur në përcaktimin e takikardisë, marramendje, hipotensionit ortostatik dhe/apo sëmundjes kardiake/respiratorë që fshihet pas.

24. Bazuar në ndryshimet nga niveli normal bazë në vlerë potencialisht të rëndësishme klinike në çdo moment pas nivelit bazë, në të gjitha eksperimentet. Ndryshime në T_4 totale, T_4 të lirë, T_3 totale dhe T_3 të lirë janë definuar si $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) dhe ndryshimi në TSH është > 5 mIU/L në çdo kohë.

25. Bazuar në shkallën e rritur të vjelljes te pacientët e moshuar (≥ 65 vjeç).

26. Bazuar në ndryshimin e neutrofileve nga $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ në nivelin bazë, në $<0,5 \times 10^9/\text{L}$ në çdo kohë gjatë trajtimit dhe bazuar në pacientët me neutropeni të rëndë ($<0,5 \times 10^9/\text{L}$) dhe infeksion gjatë të gjitha eksperimenteve klinike me kuetiapinë (shiko seksionin 4.4).

27. Bazuar në ndryshimet nga niveli normal bazë në vlerë potencialisht të rëndësishme klinike në çdo moment pas nivelit bazë, në të gjitha eksperimentet. Ndryshime në ezinofile janë definuar si $>1 \times 10^9$ qeliza/L në çdo kohë.

28. Bazuar në ndryshimet nga niveli normal bazë në vlerë potencialisht të rëndësishme klinike në çdo moment pas nivelit bazë, në të gjitha eksperimentet. Ndryshimet në WBC-të janë definuar si $\leq 3 \times 10^9$ qeliza/L në çdo kohë.

29. Bazuar në raportimet për ngjarje negative të sindromës metabolike nga të gjitha eksperimentet klinike me kuetiapinë.

30. Te disa pacientë është vërejtur përkeqësimi i më shumë se një faktori metabolik të peshës, glukozës në gjak dhe lipideve në studime klinike (shiko seksionin 4.4).

31. Shiko seksionin 4.6.

32. Mund të shfaqet në kohën e fillimit të trajtimit apo afër asaj kohe dhe mund të lidhet me hipotension dhe/ose sinkope. Shpeshtësia e bazuar në raportimet e ngjarjeve negative të bradikardisë dhe ngjarjeve të ndërlydhura në të gjitha eksperimentet klinike me kuetiapinë.

33. Në bazë të një studimi epidemiologjik retrospektiv të pa-randomizuar.

Rastet e prolongimit të QT-së, aritmisë ventrikulare, vdekjes së papritur të pashpjeguar, arrestit kardiak dhe torsades de pointes janë raportuar me përdorimin e neuroleptikëve dhe konsiderohen si efekte të klasës.

Popullata pediatrike

ADR-të e njëjta të përshkruara më lartë për të rriturit duhet të merren në konsideratë për fëmijët dhe adoleshentët. Tabela në vijim përmbledhë ADR-të që shfaqen në një kategori të shpeshtësisë më të lartë te pacientët fëmijë dhe adoleshentë (mosha 10-17 vjeç) sesa te popullata e rritur apo ADR-të që nuk janë identifikuar te popullata e rritur.

Tabela 2 ADR-të te fëmijët dhe adoleshentët që janë lidhur me terapisë me kuetiapinë të cilat shfaqen në shpeshtësi më të lartë sesa tek të rriturit, apo nuk identifikohen te popullata e rritur. Shpeshtësia e ngjarjeve negative është renditur sikur në vijim: shumë e zakonshme ($\geq 1/10$), e zakonshme ($\geq 1/100$, $<1/10$), e pazakonshme ($\geq 1/1,000$, $<1/100$), e rrallë ($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$) dhe shumë e rrallë ($<1/10,000$).

Çrregullimet endokrine

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

Shumë e zakonshme:	ngritjet e prolaktinës ¹
<i>Çrregullimet në metabolizëm dhe ushqyeshmëri</i>	
Shumë e zakonshme:	rritja e apetitit
<i>Çrregullimet e sistemit nervor</i>	
Shumë e zakonshme:	simptomat ekstrapiramidale ^{3, 4}
E zakonshme:	sinkope
<i>Çrregullimet vaskulare</i>	
Shumë e zakonshme:	rritja e presionit të gjakut ²
<i>Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale</i>	
E zakonshme:	riniti
<i>Çrregullimet gastrointestinale</i>	
Shumë e zakonshme:	Vjellja
<i>Çrregullime të përgjithshme dhe gjendjet e vendit të administrimit</i>	
E zakonshme:	Iritueshmëria ³

1. Nivelet e prolaktinës (pacientët e moshës < 18 vjeç): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) meshkujt; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) femrat në çdo kohë. Më pak se 1% e pacientëve kanë pasur rritje në nivelin e prolaktinës >100 µg/L.

2. Bazuar në ndryshimet mbi pragjet klinikisht të konsiderueshme (të aprovuara nga Institutet Kombëtare të kriteve Shëndetësore) apo rritjet >20 mmHg për presionin sistolik të gjakut apo >10 mmHg për atë diastolik në çdo kohë në dy eksperimente akute (3-6 javë) të kontrolluara me placebo me fëmijë dhe adoleshentë.

3. Shënim: Shpeshësia është konsistente me atë të vërejtur tek të rriturit, por mund të lidhet me implikime të ndryshme klinike te fëmijët dhe adoleshentët krahasuar me të rriturit.

4. Shiko seksionin 5.1.

Raportimi i reagimeve negative të dyshuara

Raportimi i reagimeve negative pas autorizimit të produktit mjekësor është i rëndësishëm. Ai mundëson monitorim të vazhdueshëm të bilancit benefit/rrezik për produktin mjekësor. Nga profesionistët shëndetësorë kërkohet që të raportojnë çfarëdo reagimesh negative të dyshuara në sistemin kombëtar të raportimit.

4.9 Mbidozimi

Simptomat

Në përgjithësi, shenjat dhe simptomat e raportuara ishin ato që rezultojnë nga një ekzagjerim i efekteve të njohura farmakologjike të substancës aktive, d.m.th. përgjumja dhe qetësimi, takikardia, hipotensioni dhe efektet anti-kolinergjike.

Mbidozimi mund të çojë në prolongim të QT-së, sulme në tru, status epileptikus, rabdomiolizë, depresion respirator, mbajtje të urinës, konfuzion, delirium dhe/ose agjitacion, koma dhe vdekje. Pacientët me sëmundje ekzistuese të rëndë kardiovaskulare mund të kenë rrezikshmëri të rritur nga efektet e mbidozimit. (Shiko seksionin 4.4, hipotensioni ortostatik).

Menaxhimi i mbidozimit

Nuk ekziston ndonjë antidote specifike për quetiapinë. Në rastet e shenjave të rënda, duhet të merret në konsideratë mundësuar e përfshirjes së barnave të shumëfishta si dhe rekomandohen procedurat e përkujdesjes intensive, duke përfshirë krijimin dhe mbajtjen e rrugëve të dukshme të frymëmarrjes,

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

për të siguruar oksigjenim dhe ventilim adekuat, si dhe monitorimin dhe mbështetjen e sistemit kardiovaskular.

Bazuar në literaturën publike, pacientët me delirium dhe agjitacion dhe sindromë të qartë anti-kolinergjike mund të trajtohen me fisostigminë, 1-2 mg (nën monitorim të vazhdueshëm të ECG-së). Kjo nuk rekomandohet si trajtim standard, për shkak të efektit negativ potencial të fisostigminës në përçueshmërinë kardiake. Fisostigmina mund të përdoret nëse nuk ka devijime në ECG. Të mos përdoret fisostigmina në rastet e disritmive, çfarëdo shkalle të bllokimit të zemrës apo zgjerimit të QRS-së.

Përderisa parandalimi i absorbimit të mbidozës nuk është hulumtuar, pastrimi gastrik mund të indikohet në helmime të rënda dhe nëse është e mundshme të kryhet brenda një ore nga gëlltitja. Duhet të merret në konsideratë administrimi i karbonit të aktivizuar.

Në rastet e mbidozimit me kuetiapinë, hipotensioni refraktor duhet të trajtohet me masat e duhura si lëngjet intravenoze dhe/apo agjentët simpatomimetik. Epinefrina dhe dopamina duhen shmangur, meqë stimulimi beta mund të përkeqësojë hipotensionin në gjendjen e bllokadës alfa të nxitur nga kuetiapina.

Mbikëqyrja dhe monitorimi i afërt mjekësor duhet të vazhdojnë derisa pacienti të shërohet.

5. VETITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Vetitë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: Antipsikotikë; Diazepinat, oksazepinat, tiazepinat dhe oksepinat, kodi ATC: N05AH04.

Mekanizmi i veprimit:

Kuetiapina është agjent antipsikotik atipik. Kuetiapina dhe metaboliti aktiv në plazmën njerëzore, norkuetiapina ndërvepron me një gamë të gjerë të receptorëve neurotransmiter. Kuetiapina dhe norkuetiapina tregojnë afinitet për serotoninën e trurit (5HT₂) dhe dopaminë receptorët D₁- dhe D₂-. Është ky kombinim i antagonizmit të receptorëve me selektivitet më të lartë për 5HT₂ relative me receptorët D₂-, që besohet se kontribuon në vetitë klinike antipsikotike dhe efektet e ulëta anësore ekstrapiramidale (EPS) të kuetiapinës krahasuar me antipsikotikët tipik. Kuetiapina dhe norkuetiapina nuk kanë afinitet të dukshëm në receptorët e benzodiazepinës, por kanë afinitet të lartë në receptorët histaminergjik dhe adrenergjik alfa 1 dhe afinitet mesatar në receptorët adrenergjik alfa 2. Kuetiapina gjithashtu ka afinitet të ulët apo nuk ka afinitet për receptorët muskarinik, ndërkohë norkuetiapina ka afinitet mesatar deri në të lartë në disa receptorë muskarinik, gjë që mund të shpjegojë efektet anti-kolinergjike (muskarinike). Inhibimi i NET dhe veprimi i pjesshëm agonist në vendet 5HT_{1A} nga norkuetiapina mund të kontribuojë në efikasitetin terapeutik të kuetiapinës si një antidepressant.

Efektet farmakodinamike:

Kuetiapina është aktive në analizat për aktivitet antipsikotik, siç është shmangia e kushtëzuar. Ai gjithashtu bllokoi veprimin e agonistëve të dopaminës, të matura ose në mënyrën e sjelljeve apo në mënyrë elektrofiziologjike dhe ngritë përqendrimet e metabolitëve të dopaminës, indeksi neurokimik i bllokadës së receptorëve D₂-.

Në analizat para-klinike prediktive për EPS, kuetiapina është ndryshe nga antipsikotikët tipik dhe ka profil atipik. Kuetiapina nuk prodhon superndjeshmëri të dopaminë receptorëve D₂- pas administrimit kronik. Kuetiapina prodhon vetëm katalepsi të dobët në doza efektive bllokuese të dopaminë receptorëve D₂-. Kuetiapina demonstroi selektivitet për sistemin limbik duke prodhuar bllokadë depolarizimi të mesolimbikut, por jo në neuronet nigrostriatale që përmbajnë dopaminë pas administrimit kronik. Kuetiapina tregon prirje minimale distonike në majmunët Cebus të bërë të ndjeshëm me haloperidol apo bar-naiv pas administrimit akut dhe kronik. (Shiko seksionin 4.8)

Efikasiteti klinik:

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

Skizofrenia

Në tri eksperimente klinike të kontrolluara me placebo, me pacientë me skizofreni, me përdorimin e dozave të ndryshme të kuetiapinës, nuk ka pasur dallime ndërmjet grupeve të trajtuara me kuetiapinë dhe me placebo në incidencën e EPS-së apo përdorimin e njëkohshëm të anti-kolinergjikëve. Eksperimenti i kontrolluar me placebo për vlerësimin e dozave fikse të kuetiapinës në diapazonin prej 75 deri 750 mg/ditë nuk ka treguar dëshmi për rritje të EPS-së apo përdorimin e njëkohshëm të anti-kolinergjikëve. Efikasiteti afatgjatë i kuetiapinës me lëshim të menjëhershëm në parandalimin e përsëritjes së skizofrenisë nuk është verifikuar në eksperimente klinike të verbra. Në eksperimente me etiketë të hapur, me pacientë me skizofreni, kuetiapina ishte efektive në mbajtjen e përmirësimit klinik gjatë terapisë vazhduese te pacientët që kanë treguar reagim ndaj trajtimit fillestar, duke treguar kështu ca efikasitet afatgjatë.

Çrregullimi bipolar

Në katër eksperimente klinike të kontrolluara me placebo, ku janë vlerësuar dozat e kuetiapinës deri në 800 mg/ditë për trajtimin e episodeve manike të mesme deri te ato të rënda, në monoterapi dhe si terapi e kombinuar me litium apo divalproeks, nuk ka pasur ndryshime ndërmjet grupit të trajtuar me kuetiapinë dhe atij të kontrolluar me placebo në incidencën e EPS-së apo përdorimin e njëkohshëm të anti-kolinergjikëve.

Në trajtimin e episodeve të mesme deri në ato të rënda manike, kuetiapina ka treguar efikasitet superior krahasuar me placebo në reduktimin e simptomave manike në javën 3 dhe 12, në dy eksperimente me monoterapi. Nuk ka të dhëna nga studimet afatgjata ku demonstrohet efektshmëria e kuetiapinës në parandalimin e episodeve pasuese manike apo atyre depressive. Të dhënat për kuetiapinën në kombinim me divalproeks apo litium në episode manike akute mesatare deri në të rënda në 3 dhe 6 javë janë të kufizuara; megjithatë, terapia e kombinuar është toleruar mirë. Të dhënat kanë treguar efekt shtesë në javën 3. Studimi i dytë nuk ka demonstruar efekt shtesë në javën 6. Kjo dozë e fundit mesatare javore e kuetiapinës te pacientët reagues ishte afërsisht 600 mg/ditë dhe afërsisht 85% e pacientëve ishin në diapazonin e dozës prej 400 deri 800 mg/ditë.

Në 4 eksperimente klinike me kohëzgjatje prej 8 javëve te pacientët me episode depressive mesatare deri në të rënda në çrregullimin bipolar I apo çrregullimin bipolar II, kuetiapina me lëshim të menjëhershëm 300 mg dhe 600 mg ishte dukshëm superiore për pacientët e trajtuar me placebo për masat e rezultatit relevant: përmirësimi mesatar në MADRS dhe për reagimin e definuar si përmirësim së paku 50% në rezultatin e përgjithshëm MADRS nga niveli bazë. Nuk ka pasur dallim në magnitudën e efektit ndërmjet pacientëve që kanë marrë 300 mg kuetiapinë me lëshim të menjëhershëm dhe atyre që kanë marrë dozën prej 600 mg.

Në fazën e vazhdimin në dy prej këtyre studimeve, është demonstruar që trajtimi afatgjatë i pacientëve që kanë reaguar në kuetiapinë me lëshim të menjëhershëm 300 mg apo 600 mg, ishte i efektshëm krahasuar me trajtimin me placebo në aspektin e simptomave depressive, por jo në lidhje me simptomat manike.

Në dy studime për parandalimin e ripërsëritjes ku është vlerësuar kuetiapina me kombinim me stabilizues të humorit, te pacientët me episode manike, depresion apo episode të humorit të përzier, kombinimi me kuetiapinë ishte superior ndaj monoterapisë me stabilizues të humorit në rritjen e kohës së ripërsëritjes së ndonjë shfaqje të humorit (episod manik, i përzier apo i depresionit). Kuetiapina ishte administruar dy herë në ditë duke arritur dozën prej 400 mg deri 800 mg në ditë si terapi e kombinuar me litium apo valproat.

Në studimin 6 javor, të randomizuar, me litium dhe kuetiapinë me lëshim të prolonguar krahasuar me placebo dhe kuetiapinë me lëshim të prolonguar te pacientë të rritur me mani akute, dallimi në përmirësimin mesatar të YMRS-së ndërmjet grupit me shtim të litiumit dhe grupit me shtim të

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

placebos ishte 2,8 pikë dhe dallimi në % e reaguesve (e definuar si 50% përmirësim nga niveli bazë në YMRS) ishte 11% (79% në grupin me shtim të litiumit, ndërsa 68% në grupin me shtim të placebos).

Në studimin afatgjatë (deri në 2 vite trajtim) ku është vlerësuar parandalimi i ripërsëritjes te pacientët me episode manike, të depresionit apo humorit të përzier, kuetiapina ishte superiore ndaj placebos në rritjen e kohës së ripërsëritjes së ndonjë shfaqje të humorit (episod manik, i përzier apo i depresionit) te pacientët me çrregullim bipolar I. Numri i pacientëve me shfaqje të ndryshimit të humorit ishte 91 (22,5%) në grupin me kuetiapinë, 208 (51,5%) në grupin me placebo dhe 95 (26,1%) në grupet e trajtuara me litium. Te pacientët që kanë reaguar në kuetiapinë, kur është krahasuar trajtimi i vazhdueshëm me kuetiapinë krahas kalimit në litium, rezultatet kanë treguar që kalimi në trajtimin me litium nuk duket se lidhet me rritje të kohës së ripërsëritjes së ngjarjes së humorit.

Eksperimentet klinike kanë demonstruar që kuetiapina është efektive në skizofreni dhe mani kur jepet dy herë në ditë, edhe pse kuetiapina ka gjysmë jetë farmakokinetike prej afërsisht 7 orëve. Kjo mbështetet më tej me të dhënat nga studimi me tomografi me emetim të pozitronëve (PET), i cili ka identifikuar që për kuetiapinën, mbajtja e 5HT₂- dhe D₂-receptorëve mbahet për deri në 12 orë. Siguria dhe efikasiteti i dozave më të mëdha se 800 mg/ditë nuk janë vlerësuar.

Siguria klinike:

Në eksperimente klinike afatshkurta, të kontrolluara me placebo, me pacientë me skizofreni dhe mani bipolare, incidenca e përmbledhur e simptomave ekstrapiramidale ishte e ngjashme me atë të placebos (skizofrenia: 7,8% për kuetiapinë dhe 8,0% për placebo; mania bipolare: 11,2% për kuetiapinë dhe 11,4% për placebo). Shkallë më të larta të simptomave ekstrapiramidale janë vërejtur te pacientët e trajtuar me kuetiapinë krahasuar me ata që janë trajtuar me placebo në eksperimente klinike të kontrolluara me placebo në MDD dhe depresion bipolar. Në eksperimentet afatshkurta të kontrolluara me placebo për depresionin bipolar, incidenca e përmbledhur e simptomave ekstrapiramidale ishte 8,9% për kuetiapinë krahasuar me 3,8% për placebo. Në eksperimentet klinike afatshkurta të kontrolluara me placebo, me monoterapi në çrregullimin madhor depresiv, incidenca e përmbledhur e simptomave ekstrapiramidale ishte 5,4% për kuetiapinë me lëshim të prolonguar dhe 3,2% për placebo. Në eksperimentin afatshkurtër të kontrolluar me placebo, me monoterapi te pacientë të moshuar me çrregullimin madhor depresiv, incidenca e përmbledhur e simptomave ekstrapiramidale ishte 9,0% për kuetiapinë me lëshim të prolonguar dhe 2,3% për placebo. Si në depresionin bipolar ashtu edhe në MDD, incidenca e ngjarjeve individuale negative (p.sh. akatizia, çrregullimi ekstrapiramidal, tremori, diskinezia, distonia, nervozizmi, kontraksionet jovullnetare të muskujve, hiperaktiviteti psikomotorik dhe fortësia muskulore) nuk kanë tejkaluar 4% në asnjërin grup të trajtimit.

Në studime afatshkurta (që sillen nga 3 javë deri në 8 javë), me dozë fikse (50 mg/d deri 800 mg/d), të kontrolluara me placebo, pesha e shtuar mesatare për pacientët e trajtuar me kuetiapinë sillej prej 0,8 kg për dozën ditore prej 50 mg deri në 1,4 kg për dozën ditore prej 600 mg (me shtim më të ulët për dozën ditore prej 800 mg), krahasuar me 0,2 kg për pacientët e trajtuar me placebo. Përqindja e pacientëve të trajtuar me kuetiapinë që kanë shtuar ≥7% të peshës trupore sillej prej 5,3% për dozën ditore 50 mg deri në 15,5% për dozën ditore prej 400 mg (me shtim më të ulët për dozat ditore prej 600 dhe 800 mg), krahasuar me 3,7% te pacientët e trajtuar me placebo.

Një studim 6 javor, i randomizuar, me litium dhe kuetiapinë me lëshim të prolonguar krahas placebos dhe kuetiapinës me lëshim të prolonguar te pacientët e rritur me mani akute ka treguar që kombinimi i kuetiapinës me lëshim të prolonguar me litium çon në më shumë ngjarje negative (63% krahasuar me 48% në grupin me kuetiapinë me lëshim të prolonguar në kombinim me placebo). Rezultatet e sigurisë kanë treguar incidencë më të lartë të simptomave ekstrapiramidale të raportuar te 16,8% e pacientëve në grupin me shtim të litiumit dhe 6,6% në grupin me shtim të placebos, shumica e të cilave përfshinin tremorin, të raportuar në 15,6% të pacientëve në grupin me shtim të litiumit dhe 4,9% në grupin me shtim të placebos. Incidenca e përgjumes ishte më e lartë në grupin me kuetiapinë me lëshim të

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

prolonguar me shtim të litiumit (12,7%) krahasuar me grupin me kuetiapinë me lëshim të prolonguar me shtim të placebos (5,5%). Përveç kësaj, një përqindje më e lartë e pacientëve të trajtuar në grupin me shtim të litiumit (8,0%) kanë pasur shtim të peshës ($\geq 7\%$) në fund të trajtimit krahasuar me pacientët në grupin me shtim të placebos (4,7%).

Eksperimentet në periudha më afatgjata për parandalimin e ripërsëritjes kanë pasur një periudhë me etiketë të hapur (që sillet prej 4 deri 36 javë) gjatë së cilës pacientët janë trajtuar me kuetiapinë, të pasuar me një periudhë të randomizuar të tërheqjes gjatë së cilës pacientët ishin randomizuar në marrje të kuetiapinës apo placebos. Për pacientët që ishin futur në grupin me kuetiapinë, shtimi mesatar i peshës gjatë periudhës me etiketë të hapur ishte 2,56 kg, dhe deri në javën 48 të periudhës së randomizuar, shtrimi mesatar i peshës ishte 3,22 kg, krahasuar me nivelin bazë për studimin me etiketë të hapur. Për pacientët që ishin futur në grupin me placebo, shtimi mesatar i peshës gjatë periudhës me etiketë të hapur ishte 2,39 kg, dhe deri në javën 48 të periudhës së randomizuar shtimi mesatar i peshës ishte 0,89 kg, krahasuar me nivelin bazë për studimin me etiketë të hapur.

Në studimet e kontrolluara me placebo të pacientët e moshuar me psikozë që lidhet me demencë, incidenca e ngjarjeve negative cerebrovaskulare për 100 pacientë vite nuk ishte më e lartë te pacientët e trajtuar me kuetiapinë sesa te ata të trajtuar me placebo.

Në të gjitha eksperimentet afatshkurta, të kontrolluara me placebo, në monoterapi, te pacientët me numër neutrofilesh në nivelin bazë prej $\geq 1,5 \times 10^9/L$, incidenca e së paku një paraqitjeje të ndryshimit të numrit të neutrofileve $< 1,5 \times 10^9/L$, ishte 1,9% te pacientët e trajtuar kuetiapinë krahasuar me 1,5% te pacientët e trajtuar me placebo. Incidenca e ndryshimeve në $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ ishte e njëjtë (0,2%) te pacientët e trajtuar me kuetiapinë sikurse te ata të trajtuar me placebo. Në të gjitha eksperimentet klinike (të kontrolluara me placebo, me etiketë të hapur, me krahasues aktiv) te pacientët me numër të neutrofileve në nivelin bazë prej $\geq 1,5 \times 10^9/L$, incidenca e së paku një paraqitjeje të ndryshimit të numrit të neutrofileve në $< 1,5 \times 10^9/L$ ishte 2,9% dhe në $< 0,5 \times 10^9/L$ ishte 0,21% e pacientëve të trajtuar me kuetiapinë.

Trajtimi me kuetiapinë është lidhur me rënie të niveleve të hormonit tiroid që ishin të ndërlidhura me dozën. Incidencat e ndryshimeve në TSH ishin 3,2% për kuetiapinë krahasuar me 2,7% për placebo. Incidenca e ndryshimeve reciproke, potencialisht klinikisht të konsiderueshme të T_3 apo T_4 dhe TSH-së në këto eksperimente ishte e rrallë, dhe ndryshimet e vërejtura në nivelet e hormonit të tiroides nuk ishin ndërlidhur me hipotiroidizëm klinikisht simptomatik.

Reduktimi në T_4 të lirë dhe totale ishte maksimal brenda gjashtë javëve të para të trajtimit me kuetiapinë, pa ndonjë reduktim të mëtejshëm gjatë trajtimit afatgjatë. Për rreth 2/3 e të gjitha rasteve, ndërprerja e trajtimit me kuetiapinë është lidhur me kthimin e efektit në T_4 total dhe të lirë, pavarësisht nga kohëzgjatja e trajtimit.

Katarakta/perdja në thjerrë

Në eksperimentin klinik për vlerësimin e potencialit kataraktogjenik të kuetiapinës (200-800 mg/ditë) krahasuar me risperidon (2-8 mg/ditë) te pacientët me skizofreni apo çrregullim skozaafektive, përqindja e pacientëve me shkallë të rritur të perdes në thjerrë nuk ishte më e lartë te pacientët e trajtuar me kuetiapinë (4%) sesa te ata të trajtuar me risperidon (10%), për pacientët me së paku 21 muaj ekspozim.

Popullata pediatrike

Efikasiteti klinik

Efikasiteti dhe siguria e kuetiapinës është studiuar në studim 3 javor të kontrolluar me placebo për trajtimin e manisë ($n = 284$ pacientë nga SHBA-të, të moshës 10-17). Rreth 45% e pacientëve kishin një diagnozë shtesë të ADHD-së. Përveç kësaj është kryer edhe një studim 6 javor i kontrolluar me

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

placebo për trajtimin e skizofrenisë (n=222 pacientë, të moshës 13-17 vjeç). Në të dyja studimet ishin përjashtuar pacientët për të cilët dihej se kanë mungesë reagimi në kuetiapinë. Trajtimi me kuetiapinë ishte filluar në dozën 50 mg/ditë dhe në ditën 2 ishte rritur në 100 mg/ditë; rrjedhimisht doza ishte titruar deri në dozën e synuar (mania 400-600 mg/ditë; skizofrenia 400-800 mg/ditë) duke përdorur shkallën e rritjes prej 100 mg/ditë të dhënë dy apo tri herë në ditë.

Në studimin për maninë, dallimi në ndryshimin mesatar të LS-së nga niveli bazë në rezultatin total të YMRS-së (placebo aktive minus) ishte -5,21 për kuetiapinën 400 mg/ditë dhe -6,56 për kuetiapinën 600 mg/ditë. Shkallët e reagimit (përmirësimi YMRS $\geq 50\%$) ishin 64% për kuetiapinën 400 mg/ditë, 58% për 600 mg/ditë dhe 37% në krahun e placebo.

Në studimin për skizofreninë, dallimi në ndryshimin mesatar të LS-së nga niveli bazë në rezultatin total të PANSS (placebo aktive minus) ishte -8,16 për kuetiapinën 400 mg/ditë dhe -9,29 për kuetiapinën 800 mg/ditë. As doza e ulët (400 mg/ditë) e as regjimi i dozës së lartë (800 mg/ditë) i kuetiapinës nuk ishin superior krahas placebo në lidhje me përqindjen e pacientëve që kanë arritur reagimin, të definuar si $\geq 30\%$ reduktim nga niveli bazë në rezultatin total PANSS. Si në mani ashtu edhe në skizofreni dozat më të larta kanë rezultuar në shkallë numerikisht më të ulët të reagimit. Në eksperimentin e tretë afatshkurtër të kontrolluar me placebo me monoterapi me kuetiapinë me lëshim të prolonguar te pacientët fëmijë dhe adoleshentë (të moshës 10-17 vjeçare) me depresion bipolar, nuk është demonstruar efikasiteti.

Nuk ka të dhëna në dispozicion lidhur me mbajtjen e efektit apo parandalimin e ripërsëritjes në këtë grup moshë.

Siguria klinike

Në eksperimentet afatshkurta pediatrike me kuetiapinë të përshkruara më lartë, shkalla e EPS-së në krahun aktiv krahas placebo ishin 12,9% me 5,3% në eksperimentin për skizofreni, 3,6% me 1,1% në eksperimentin për maninë bipolare dhe 1,1% me 0% në eksperimentin për depresion bipolar. Shkallët e shtimit të peshës $\geq 7\%$ prej peshës trupore të nivelit bazë në krahun aktiv krahas placebo ishin 17% me 2,5% në eksperimentet për skizofreni dhe mani bipolare, dhe 13,7% me 6,8% në eksperimentin për depresionin bipolar. Shkalla e ngjarjeve të ndërlydhura me vetëvrasje në krahun aktiv krahas placebo ishin 1,4% me 1,3% në eksperimentin për skizofreni, 1,0% me 0% në eksperimentin për maninë bipolare, dhe 1,1% me 0% në eksperimentin për depresion bipolar. Gjatë fazës përcjellëse të zgjatur pas trajtimit në eksperimentin për depresion bipolar, kanë qenë dy ngjarje të ndërlydhura me vetëvrasje te dy pacientë; njëri nga këta pacientë ishte duke marrë kuetiapinë në kohën kur kishte ndodhur ngjarja.

Siguria afatgjatë

Zgjatja 26 javore me etiketë të hapur e eksperimenteve akute (n=380 pacientë), me dozë fleksibile të kuetiapinës prej 400-800 mg/ditë, ka ofruar të dhëna shtesë për sigurinë. Janë raportuar rritje të presionit të gjakut te fëmijët dhe adoleshentët si dhe rritje e apetitit, simptoma ekstrapiramidale dhe ngritje të prolaktinës në serum, në shpeshësi më të lartë sesa te pacientët e rritur (shiko seksionet 4.4 dhe 4.8). Në lidhje me shtimin e peshës, kur është bërë rregullimi për rritje normale gjatë një periudhe afatgjatë, është përdorur rritja prej së paku 0,5 e devijimit standard nga niveli bazë në Indeksin e Masës Trupore (BMI), si masë e ndryshimit të konsiderueshëm klinikisht; 18,3% e pacientëve që ishin trajtuar me kuetiapinë për së paku 26 javë kishin përmbushur këtë kriter.

5.2 Vetitë farmakokinetike

Absorbimi

Kuetiapina absorbohet mirë dhe metabolizohet në shkallë të gjerë pas administrimit oral. Biodisponueshmëria e kuetiapinës nuk ndikohet në mënyrë të konsiderueshme nga administrimi me ushqim. Përqendrime molarë maksimale në gjendje të qëndrueshme të metabolitit aktiv norkuetiapinës janë 35% e vlerës së vërejtur për kuetiapinë.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

Farmakokinetika e kuetiapinës dhe norkuetiapinës është lineare në të gjithë gamën e aprovuar të dozimeve.

Shpërndarja

Kuetiapina lidhet afërsisht 83% me proteinat në plazma.

Biotransformimi

Kuetiapina në shkallë të madhe metabolizohet nga mëlçia, ku përbërësi më i paraqitet në sasi më pak se 5% si material i pandryshuar që lidhet me barin, në urinë dhe jashtëqitje, pas administrimit të kuetiapinës të radio-etikëtuar. Kërkimet *in vitro* kanë vërtetuar që CYP3A4 është enzima kryesore përgjegjëse për metabolizimin e ndërmjetësuar nga citokromi P450 të kuetiapinës. Norkuetiapina kryesisht formohet dhe eliminohet përmes CYP3A4.

Afërsisht 73% e radioaktivitetit ekskretohet në urinë dhe 21 në jashtëqitje.

Kuetiapinë dhe disa nga metabolitët e saj (duke përfshirë norkuetiapinën) janë zbuluar se janë inhibitorë të dobët të aktiviteteve të citokromit P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 dhe 3A4 të njerëzit *in vitro*. Inhibimi i CYP *in vitro* është vërtetuar vetëm në përqendrime afërsisht 5 deri 50 fish më të larta se ato të vërejtura në gamën e dozës prej 300 deri 800 mg/ditë të njerëzit. Bazuar në këto rezultate *in vitro*, nuk ka të ngjarë që bashkë-administrimi i kuetiapinës me barna tjera të rezultojë në inhibim klinikisht të konsiderueshëm nga bari të metabolizimit të ndërmjetësuar nga citokromi P450 të barit tjetër. Nga studimet me kafshë duket se kuetiapina mund të nxisë enzimën e citokromit P450. Sidoqoftë, në një studim specifik të ndërveprimit të pacientët psikotik, nuk është zbuluar rritje në aktivitetin e citokromit P450 pas administrimit të kuetiapinës.

Eliminimi

Gjysmë jetët e eliminimit të kuetiapinës dhe norkuetiapinës janë afërsisht 7 dhe 12 orë respektivisht. Pjesa mesatare molare e dozës së kuetiapinës së lirë dhe metabolitit aktiv në plazmën e njeriut norkuetiapinës prej <5% ekskretohet në urinë.

Grupet e veçanta të popullatës

Gjinia

Kinetika e kuetiapinës nuk ndryshon ndërmjet meshkujve dhe femrave.

Të moshuarit

Klirensi mesatar i kuetiapinës te të moshuarit është afërsisht 30 deri 50% më i ulët sesa ajo që është vërejtur te të rriturit e moshës 18 deri 65 vjeç.

Dëmtimi renal

Klirensi mesatar në plazma i kuetiapinës është reduktuar me afërsisht 25% te subjektet me dëmtim të rëndë renal (klirensi i kreatininës më pak se 30 ml/min/1,73 m²), por vlerat e klirensit individual janë brenda gamës për subjektet normale.

Dëmtimi hepatic

Klirensi mesatar i kuetiapinës në plazma bie me afërsisht 25% te personat me dëmtime të njohura hepatiche (cirrozë stabile e alkoolit). Meqë kuetiapina në shkallë të gjerë metabolizohet nga mëlçia, te personat me dëmtim hepatic priten nivele të ngritura në plazma. Te këta pacientë mund të jenë të nevojshme rregullimet e dozës (shiko seksionin 4.2).

Popullata pediatrike

Të dhënat farmakokinetika janë marrë mostra nga 9 fëmijë të moshës 10-12 vjeç dhe nga 12 adoleshentë, të cilët ishin në trajtim me gjendje të qëndrueshme me 400 mg kuetiapinë dy herë në ditë. Në gjendje të qëndrueshme, nivelet e normalizuara nga doza në plazma të komponimit mëmë, kuetiapinës, te fëmijët dhe adoleshentët (10-17 vjeç) ishin në përgjithësi të ngjashme sikur te të rriturit,

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

edhe pse C_{max} te fëmijët ishte në pjesën më të lartë të gamës së vërejtur tek të rriturit. AUC-ja dhe C_{max} për metabolitin aktiv, norkuetiapiinën, ishin më të larta, afërsisht 62% respektivisht 49% te fëmijët (10-12 vjeç) dhe 28% respektivisht 14% te adoleshentët (13-17 vjeç) krahasuar me të rriturit.

5.3 Të dhënat para klinike të sigurisë

Nuk ka pasur dëshmi për gjenotoksicitet në një varg studimesh *in vitro* dhe *in vivo* për gjenotoksicitet. Në kafshët laboratorike në nivele klinike relevante të ekspozimit janë vërejtur devijimet në vijim, të cilat deri më tani nuk janë konfirmuar në hulumtime klinike afatgjata:

Te minjtë e mëdhenj është vërejtur depozitimi i pigmentit në gjëndrën tiroide; te majmunët cinomolgus janë vërejtur hipertrofi e qelizave folikulare, ulje të niveleve T₃ të plazmës, përqendrimet të ulura të hemoglobinës dhe rënie e numrit të qelizave të kuqe dhe të bardha të gjakut; dhe te qentë perdjë e thjerrës dhe katarakta. (Për kataraktat/perden e thjerrës shiko seksionin 5.1).

Në studimin për toksicitetin embriofetal te lepujt ishte rritur incidenca e lakimit karpal/tarsal. Ky efekt është paraqitur në praninë e efekteve të dukshme te nëna si zvogëlimi i shtimit të peshës trupore. Këto efekte ishin të dukshme në nivelet e ekspozimit të nënës që janë të ngjashme apo pak më ta larta se ato të njerëzve me dozën maksimale terapeutike. Relevanca e kësaj gjetjeje për njerëzit është e panjohur.

Në studimin për fertilitet te minjtë e mëdhenj, ishin vërejtur reduktim marginal i fertilitetit të meshkujve dhe pseudo-shtatzënisë, periudhë e zgjatur e diestrusit, rritje e intervalit prekoital dhe shkallë e zvogëluar shtatzënisë. Këto efekte lidhen me nivelet e ngritura të prolaktinës dhe nuk janë drejtpërdrejt relevante për njerëzit për shkak të dallimeve të specieve në kontrollin hormonal të riprodhimit.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e ekscipientëve

Bërthama e tabletës:

Laktozë monohidrat
Kalcium hidrogjen fosfat, dihidrat
Celulozë mikrokristaline
Povidon
Amidon natrium glikolat (tipi A)
Stearat magnezi

Film mbështjellësi:

Hipromelozë
Dioksid titan (E171)
Makrogol 4000
Oksid hekuri i verdhë (E172) – vetëm në tabletat 25 mg dhe 100 mg
Oksid hekuri i kuq (E172) – vetëm në tabletat 25 mg

6.2 Papërshtatshmëritë

Nuk aplikohet.

6.3 Afati i qëndrueshmërisë në raft

5 vite.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	XK-Kosovo

6.4 Masat e veçanta për ruajtje

Për këtë produkt mjekësor nuk kërkohen kushte të veçanta të ruajtjes.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e kutisë

Blister (PVC/Alu): 60 tableta; në kuti.

6.6 Masat e veçanta për hedhje

Nuk ka kërkesa të veçanta.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

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

8. NUMRI-AT I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

RMA 3026/05/10/2022, RMA 3027/05/10/2022, RMA 3028/05/10/2022, RMA 3029/05/10/2022,
RMA 3030/05/10/2022

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë: 24.08.2012
Data e ripërtëritjes së fundit: 5.10.2022

10. DATA E RISHIKIMIT TË TEKSTIT

Prill, 2023.