

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

|                                                |                |
|------------------------------------------------|----------------|
| ИСПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА            |                |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |                |
| Към Рег. №                                     | 20090175776/72 |
| Разрешение №                                   | 04-09-2024     |
| BG/MA/MP -                                     | 66454-6        |
| Одобрение №                                    |                |

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хедонин 25 mg филмирани таблетки  
Hedonin 25 mg film-coated tablets

Хедонин 100 mg филмирани таблетки  
Hedonin 100 mg film-coated tablets

Хедонин 200 mg филмирани таблетки  
Hedonin 200 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

*Хедонин 25 mg филмирани таблетки*

Всяка филмирана таблетка съдържа кветиапинов фумарат (*quetiapine fumarate*), еквивалентен на 25 mg кветиапин (*quetiapine*).

*Помощни вещества с известно действие:*

Една таблетка съдържа 1 mg лактоза монохидрат и 0,07 mg лецитин (соя) (вж. точка 4.4).

*Хедонин 100 mg филмирани таблетки*

Всяка филмирана таблетка съдържа кветиапинов фумарат (*quetiapine fumarate*), еквивалентен на 100 mg кветиапин (*quetiapine*).

*Помощни вещества с известно действие:*

Една таблетка съдържа 4 mg лактоза монохидрат и 0,21 mg лецитин (соя) (вж. точка 4.4).

*Хедонин 200 mg филмирани таблетки*

Всяка филмирана таблетка съдържа кветиапинов фумарат (*quetiapine fumarate*), еквивалентен на 200 mg кветиапин (*quetiapine*).

*Помощни вещества с известно действие:*

Една таблетка съдържа 8 mg лактоза монохидрат и 0,42 mg лецитин (соя) (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

*Хедонин 25 mg филмирани таблетки:*

Кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с прасковен цвят.

*Хедонин 100 mg филмирани таблетки:*

Кръгли, жълти на цвят, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна\*.

*Хедонин 200 mg филмирани таблетки:*

Кръгли, бели на цвят, двойно-изпъкнали филмирани таблетки.

\*Таблетката може да се разделя на две еднакви дози.





## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### Терапевтични показания

Хедонин е показан за:

- лечение на шизофрения
- лечение на биполарно разстройство
  - за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство
  - за лечение на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство
  - за предотвратяване на рецидив на манийни или депресивни епизоди при пациенти с биполарно разстройство, които преди това са се повлиявали от лечение с кветиапин.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Съществуват различни схеми на дозиране за всяко показание. Поради това трябва да е сигурно, че пациентите ще получат ясна информация относно подходящата дозировка при тяхното състояние.

#### *Възрастни*

##### *За лечение на шизофрения*

При лечение на шизофрения Хедонин трябва да се прилага два пъти дневно. Общата дневна доза за първите четири дни на терапията е 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4). От Ден 4 нататък дозата трябва да се титрира до обичайната ефективна доза от 300 до 450 mg на ден.

В зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент, дозата може да се коригира в границите от 150 до 750 mg на ден.

##### *За лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполарно разстройство*

При лечение на манийни епизоди, свързани с биполарно разстройство, Хедонин трябва да се прилага два пъти на ден. Общата дневна доза за първите четири дни от терапията е 100 mg (Ден 1), 200 mg (Ден 2), 300 mg (Ден 3) и 400 mg (Ден 4). По-нататъшните корекции на дозата до 800 mg на ден към Ден 6 трябва да се извършват с повишения не по-големи от 200 mg на ден.

Дозата може да се коригира в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент в границите от 200 до 800 mg на ден. Обичайната дневна ефективна доза е в границите от 400 до 800 mg на ден.

##### *За лечение на големи депресивни епизоди при биполарно разстройство*

Хедонин трябва да се прилага веднъж дневно преди лягане. Общата дневна доза за първите четири дни на терапия е 50 mg (Ден 1), 100 mg (Ден 2), 200 mg (Ден 3) и 300 mg (Ден 4). Препоръчителната дневна доза е 300 mg. В клиничните изпитвания не е наблюдавана допълнителна полза в групата с 600 mg в сравнение с групата с 300 mg (вж. точка 5.1). Отделни пациенти може да имат полза от доза от 600 mg. Лечение с дози по-големи от 300 mg трябва да се започва от лекари с опит в лечението на биполарно разстройство. Клиничните изпитвания са показали, че при отделни пациенти, в случай на проблеми с поносимостта, може да се помисли за намаление на дозата до минимално 200 mg.

##### *За предотвратяване на рецидив при биполарно разстройство*

За предотвратяване на рецидив от манийни, смесени или депресивни епизоди при биполарно разстройство, пациентите, които са се повлияли от кветиапин при остро лечение на биполарно разстройство трябва да продължат терапията в същата доза. Дозата може да се коригира в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент в границите от 300 до





800 mg на ден, приложени два пъти дневно. Важно е при поддържаща терапия да се използва най-ниската ефективна доза.

#### Старческа възраст

Както при другите антипсихотици, Хедонин трябва да се използва предпазливо при пациенти в старческа възраст, особено по време на началния период на дозиране. Може да се наложи скоростта на титриране на дозата да бъде по-бавна, а дневната терапевтична доза да бъде по-ниска отколкото прилаганата при по-млади пациенти, в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент. Средният плазмен клирънс на кветиапин е намален с 30-50% при лица в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти.

Ефикасността и безопасността не са оценявани при пациенти над 65 години с депресивни епизоди в рамките на биполарно разстройство.

#### Педиатрична популация

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

#### Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

#### Чернодробно увреждане

Кветиапин се метаболизира в голяма степен в черния дроб. Поради това, Хедонин трябва да се използва предпазливо при пациенти с известно чернодробно увреждане, особено по време на началния период на дозиране. Дозирането при пациенти с известно чернодробно увреждане трябва да започне с 25 mg/ден. Дозировката трябва да се увеличава с дневни повишения от 25 до 50 mg/ден до достигане на ефективна доза, в зависимост от клиничния отговор и поносимостта на отделния пациент.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

Хедонин може да се приема със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към фъстъци или соя (вж. точка 4.4).
- Едновременното приложение на инхибитори на цитохром P450 3A4, като напр. HIV-протеазни инхибитори, азолови антимикотични средства, еритромицин, кларитромицин и нефазодон, е противопоказано (вж. точка 4.5).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Тъй като кветиапин има няколко показания, профилът на безопасност трябва да бъде съобразен с индивидуалната диагноза на пациента и назначената доза.

#### **Педиатрична популация**

Хедонин не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липса на данни, които да поддържат употребата в тази възрастова група. Клиничните изпитвания с кветиапин са показали, че в допълнение към известния профил на безопасност, установен при възрастни (вж. точка 4.8), някои нежелани събития възникват с по-висока честота при децата и юношите в сравнение с възрастните (повишен апетит, повишен серумния пролактин, повръщане, ринит и синкоп) или може да имат различни последици при децата и юношите (екстрапирамидни симптоми и раздразнителност), като е идентифицирано едно събитие, което не е наблюдавано преди това в клиничните изпитвания при възрастни





(повишение на кръвното налягане). Промени във функционалните тестове на щитовидната жлеза също са наблюдавани при деца и юноши.

Освен това, последиците за безопасността при продължително лечение с кветиапин по отношение на растежа и съзряването не са изследвани повече от 26 седмици. Късните последиствия за когнитивното и поведенческото развитие не са известни.

В плацебо-контролирани изпитвания при деца и юноши, кветиапин е свързан с повишена честота на екстрапирамидни симптоми (ЕПС) в сравнение с плацебо при пациентите, лекувани за шизофрения, биполярна мания и биполярна депресия (вж. точка 4.8).

#### **Самоубийство/суицидни мисли или клинично влошаване**

Депресията при биполярното разстройство е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск персистира до появата на значима ремисия. Тъй като през първите няколко седмици или повече от лечението може да не се появи подобрение, пациентите трябва да се наблюдават внимателно до възникване на такова подобрение. От общия клиничен опит е известно, че рискът от самоубийство може да се повиши в ранните стадии на възстановяването.

Освен това, лекарите трябва да имат предвид потенциалния риск от събития, свързани със самоубийство, след рязко прекъсване на лечението с кветиапин, поради известните рискови фактори при лечението на заболяването.

Другите психични състояния, за които се предписва кветиапин, също могат да бъдат свързани с повишен риск от събития, свързани със самоубийство. Освен това, тези състояния може да се съпътстват с големи депресивни епизоди. Поради това, същите предпазни мерки при лечение на пациентите с големи депресивни епизоди, трябва да се вземат при лечението на пациенти с други психични заболявания.

Известно е, че пациентите с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или болните, показващи значима степен на суицидни идеи преди започване на лечението, са изложени на по-голям риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да се наблюдават внимателно по време на лечението. Един мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания с антидепресанти при възрастни пациенти с психични нарушения показват повишен риск от суицидно поведение при антидепресантите в сравнение с плацебо при пациентите под 25 години.

Лекарствената терапия трябва да се съпровожда с внимателно наблюдение на пациентите и по-специално на болните с висок риск, особено по време на ранното лечение и след промени в дозата. Пациентите (и хората, които се грижат за тях) трябва да са нащрек относно необходимостта да се следи всяко клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, и да се търси незабавно лекарска помощ, ако тези симптоми са налице.

В по-краткотрайни плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с големи депресивни епизоди при биполярно разстройство е наблюдаван повишен риск от събития, свързани със самоубийство, при млади възрастни пациенти (по-млади от 25 години), лекувани с кветиапин, в сравнение с лекуваните с плацебо (съответно 3% спрямо 0%).

#### **Метаболитен риск**

Като се има предвид рискът от влошаване на метаболитния профил, включително промените в теглото, кръвната глюкоза (вж. хипергликемия) и липидите, който е наблюдаван в клиничните изпитвания, метаболитните показатели на пациентите трябва да се оценяват при започване на лечението и промените в тези показатели трябва да се контролират редовно в хода на лечението. Влошаването на тези показатели трябва да се лекува по клинично подходящ начин (вж. също точка 4.8).





### **Екстрапирамидни симптоми**

В плацебо-контролирани клинични изпитвания при възрастни пациенти кветиапин е свързан с повишена честота на екстрапирамидни симптоми (ЕПС) в сравнение с плацебо при пациентите, лекувани за големи депресивни епизоди при биполарно разстройство (вж. точки 4.8 и 5.1).

Употребата на кветиапин е свързана с развитие на акатизия, характеризираща се със субективно неприятно или стресиращо безпокойство и необходимост от движение, често придружавано от неспособност да се седи или да се стои мирно. Най-вероятно е това да се случи в първите няколко седмици на лечение. Повишаването на дозата при пациентите, които развият тези симптоми, може да бъде пагубно.

### **Късна дискинезия**

Ако се появят признаци и симптоми на късна дискинезия, трябва да се има предвид намаление на дозата или преустановяване на кветиапин. Симптомите на късна дискинезия може да се влошат или дори да възникнат след преустановяване на лечението (вж. точка 4.8).

### **Сънливост и замайване**

Лечението с кветиапин е свързано със сънливост и свързани симптоми, като напр. седация (вж. точка 4.8). В клиничните изпитвания с лечение на пациенти с биполарна депресия началото им обикновено е през първите 3 дни на лечение и те са предимно с лека до умерена интензивност. При пациентите, получили силна сънливост, може да се наложи по-чест контакт за най-малко 2 седмици от началото на сънливостта или до подобряване на симптомите, като може да се наложи да се помисли за преустановяване на лечението.

### **Ортостатична хипотония**

Лечението с кветиапин е свързано с ортостатична хипотония и свързано замайване (вж. точка 4.8), които, както сънливостта, започват обикновено по време на началния период на титриране на дозата. Това би могло да увеличи честотата на случайните наранявания (падане), особено в популацията на пациентите в старческа възраст. Поради това, пациентите трябва да се съветват да внимават, докато не се запознаят с потенциалните ефекти на лекарството.

Хедонин трябва да се използва предпазливо при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване, мозъчно-съдово заболяване или други състояния, предразполагащи към хипотония. При възникване на ортостатична хипотония трябва да се има предвид намаление на дозата или по-постепенно титриране, особено при пациенти със съпътстващо сърдечно-съдово заболяване.

### **Синдром на сънна апнея**

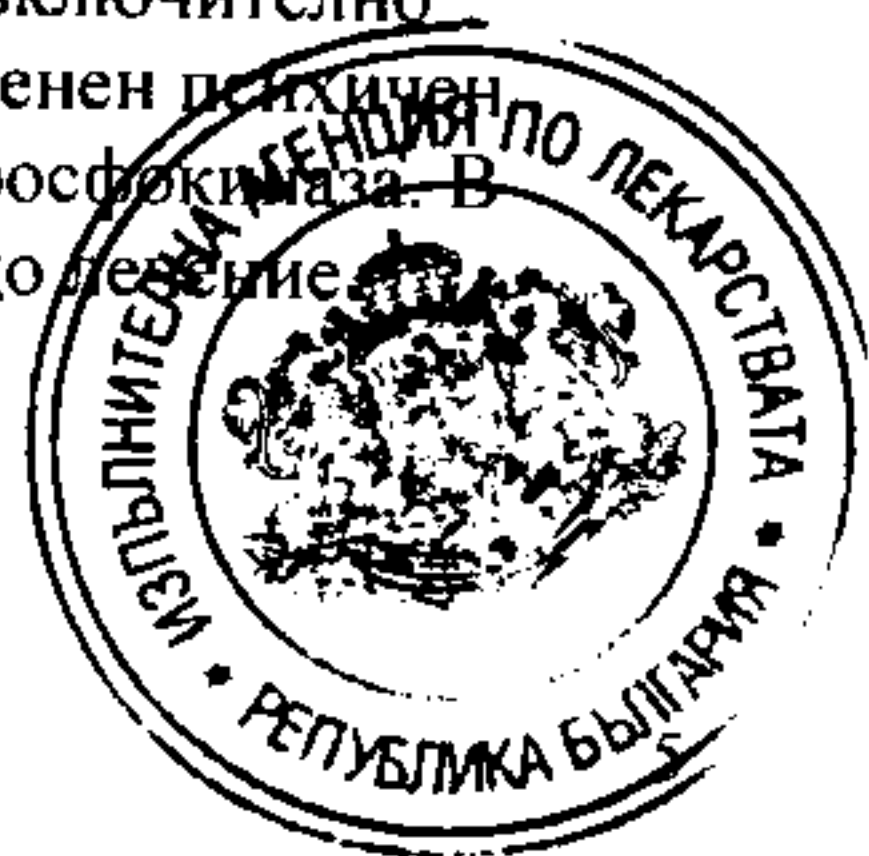
При пациенти, приемащи кветиапин, е съобщено за синдром на сънна апнея. При пациенти, получаващи като съпътстваща терапия депресанти на централната нервна система и имат анамнеза за или са с риск от поява на сънна апнея, като пациенти с наднормено тегло/затлъстяване или при пациенти мъже, кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание.

### **Гърчове**

В контролираните клинични изпитвания няма разлика в честотата на гърчове при пациентите, лекувани с кветиапин или с плацебо. Няма налични данни за честотата на гърчове при пациентите с анамнеза за гърчове. Както при другите антипсихотици, препоръчва се предпазливост при лечение на пациенти с анамнеза за гърчове (вж. точка 4.8).

### **Невролептичен малигнен синдром**

Невролептичният малигнен синдром е свързан с лечение с антипсихотици, включително кветиапин (вж. точка 4.8). Клиничните прояви включват хипертермия, променен психичен статус, мускулна ригидност, автономна нестабилност и повишена креатин фосфокиназа. В такъв случай, кветиапин трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.





### **Серотонинов синдром**

Съпътстващото приложение на Хедонин и други серотонинергични средства като MAO инхибитори, селективни инхибитори на реџптейка на серотонин (SSRI), инхибитори на реџптейка на серотонин и норадреналин (SNRI) или трициклични антидепресанти може да доведе до серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точка 4.5). Ако съпътстващото лечение с други серотонинергични средства е клинично оправдано, препоръчва се внимателно наблюдение на пациента, особено по време на започване на лечението и повишаване на дозата. Симптомите на серотонинов синдром може да включват промени в психичния статус, вегетативна нестабилност, невромускулни нарушения и/или стомашно-чревни симптоми.

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

### **Тежка неутропения и агранулоцитоза**

В клиничните изпитвания с кветиапин се съобщава за тежка неутропения (брой неутрофили  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Повечето случаи на тежка неутропения са възникнали до няколко месеца след началото на терапията с кветиапин. Няма очевидна връзка с дозата. По време на постмаркетинговия опит, някои случаи са били фатални. Възможните рискови фактори за неутропения включват предшестващ нисък брой на белите кръвни клетки (WBC) и анамнеза за лекарство-индуцирана неутропения. В някои случаи, обаче, тя се появява при пациенти без предшестващи рискови фактори. Прилагането на кветиапин трябва да се преустанови при пациенти с брой на неутрофилите  $<1,0 \times 10^9/l$ . Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция и броят на неутрофилите трябва да се проследява (докато те не надхвърлят  $1,5 \times 10^9/l$ ) (вж. точка 5.1).

Неутропенията трябва да се има предвид при пациенти с инфекция или повишена температура, особено при липса на очевиден(ни) и предразполагащ(и) фактор(и), като трябва да се лекува по клинично подходящ начин.

Пациентите трябва да се съветват незабавно да съобщават за появата на признаци/симптоми, съответстващи на агранулоцитоза или инфекция (напр. повишена температура, слабост, летаргия, или възпалено гърло), по всяко време при терапия с Хедонин. При такива пациенти трябва бързо да се изследва броят на WBC и абсолютният брой неутрофили (АБН), особено при отсъствие на предразполагащи фактори.

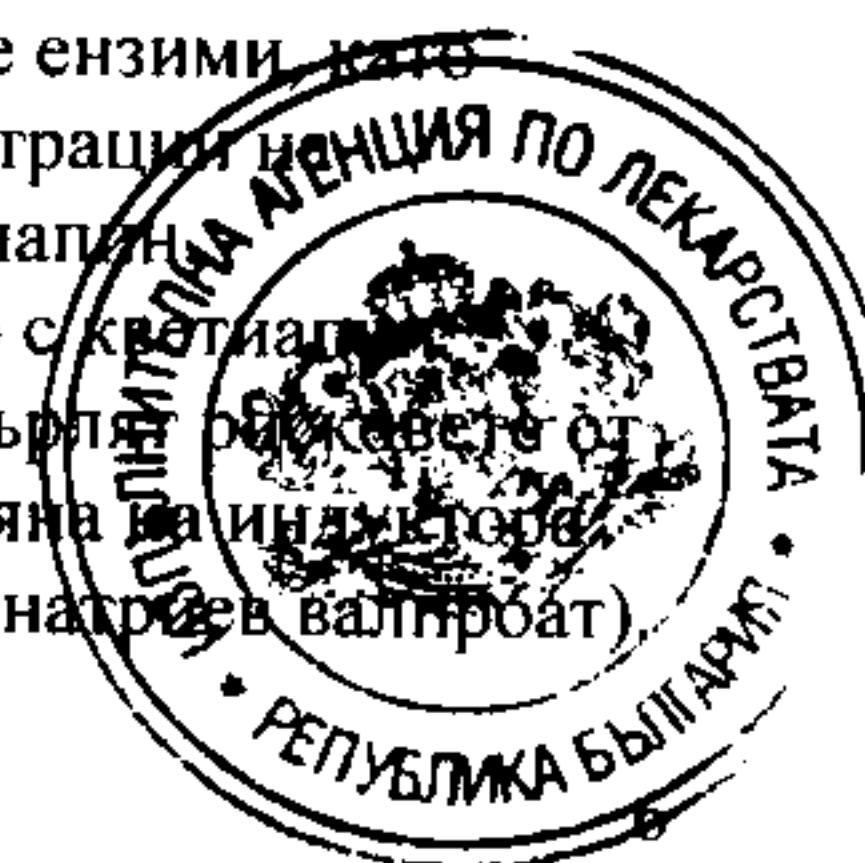
### **Антихолинергични (мускаринови) ефекти**

Норкветиапин, активен метаболит на кветиапин, проявява умерен до силен афинитет към няколко подтипа мускаринови рецептори. Това води до нежелани лекарствени реакции в резултат на антихолинергичните ефекти при прилагане на кветиапин в препоръчаните дози, когато се прилага едновременно с други лекарства с антихолинергични ефекти или при предозиране. Кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства с антихолинергични (мускаринови) ефекти. Кветиапин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с настояща диагноза или с предшестваща анамнеза за задръжка на урина, клинично значима хипертрофия на простатата, обструкция на червата или свързани състояния, повишено вътреочно налягане или тясноъгълна глаукома. (вж. точки 4.5, 4.8, 4.9 и 5.1).

### **Взаимодействия**

Вижте също точка 4.5.

Едновременната употреба на кветиапин с мощен индуктор на чернодробните ензими, като напр. карбамазепин или фенитоин, съществено намалява плазмените концентрации на кветиапин, което би могло да се отрази на ефикасността на терапията с кветиапин. При пациентите, получаващи индуктор на чернодробните ензими, лечението с кветиапин трябва да се започне, само ако лекарят счита, че ползите от кветиапин надхвърлят рисковете от отстраняването на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна на индуктора да става постепенно и, ако е необходимо, да се замести с не-индуктор (напр. натриев вальпроат).





### **Тегло**

Съобщава се за наддаване на тегло при пациенти, които са лекувани с кветиапин и то трябва да се проследява и контролира по клинично подходящ начин в съответствие с указанията за използвания антипсихотик (вж. точки 4.8 и 5.1).

### **Хипергликемия**

Хипергликемия и/или развитие или екзацербация на диабет, понякога свързан с кетоацидоза или кома, се съобщава рядко, включително някои случаи с летален изход (вж. точка 4.8). В някои случаи има съобщения за предшестващо увеличение на телесното тегло, което може да бъде предразполагащ фактор. Препоръчително е подходящо клинично проследяване в съответствие с указанията за използвания антипсихотик. Пациентите, лекувани с някакво антипсихотично средство, включително кветиапин, трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на хипергликемия (като напр. полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), а пациентите със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва да се проследяват редовно за влошаване на глюкозния контрол. Телесното тегло трябва да се проследява редовно.

### **Липиди**

В клиничните изпитвания с кветиапин е наблюдавано повишение на триглицеридите, LDL и общия холестерол, и намаление на HDL-холестерола (вж. точка 4.8). Липидните промени трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

### **Удължаване на QT интервала**

В клинични изпитвания и при употреба в съответствие с КХП, кветиапин не е свързан с персистиращо увеличение на абсолютните QT интервали. В постмаркетинговия период удължаване на QT интервала се съобщава при терапевтични дози на кветиапин (вж. точка 4.8) и при предозиране (вж. точка 4.9). Както при другите антипсихотици, трябва да се внимава, когато кветиапин се предписва при пациенти със сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължен QT интервал. Трябва да се внимава също и когато кветиапин се предписва с лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала, или с невролептици, особено при пациенти в старческа възраст, болни с вроден синдром на удължен QT интервал, застойна сърдечна недостатъчност, сърдечна хипертрофия, хипокалиемия или хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

### **Кардиомиопатия и миокардит**

В клиничните изпитвания и по време на постмаркетинговия опит се съобщава за кардиомиопатия и миокардит (вж. точка 4.8). При пациенти със съмнение за кардиомиопатия или миокардит, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с кветиапин.

### **Тежки кожни нежелани реакции**

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включващи синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или фатални, са съобщавани много рядко, при лечение с кветиапин. Тежките кожни нежелани реакции се проявяват обикновено като комбинация от следните симптоми: обширен кожен обрив или ексфолиативен дерматит, повишена телесна температура, лимфаденопатия и възможна еозинофилия. Ако се появят признаци и симптоми на такива тежки кожни реакции, лечението с кветиапин трябва да се прекрати незабавно и да се обмисли алтернативна терапия.

### **Отнемане**

Описани са остри симптоми на отнемане, като напр. безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замаяване и раздразнителност, след рязко прекъсване на кветиапин. Препоръчва се постепенно отнемане за период от най-малко една до две седмици (вж. точка 4.8).

### **Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция**





Кветиапин не е разрешен за лечение на психоза, свързана с деменция.

В рандомизирани, плацебо-контролирани изпитвания с някои атипични антипсихотици е наблюдаван приблизително 3-кратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани събития в популация с деменция. Механизмът за този повишен риск не е известен. Не може да се изключи повишен риск при други антипсихотици или други популации пациенти. Кветиапин трябва да се използва предпазливо при пациенти с рискови фактори за инсулт.

В един мета-анализ на атипични антипсихотици се съобщава, че пациентите в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, са изложени на повишен риск от смърт в сравнение с плацебо. В две 10-седмични плацебо-контролирани проучвания с кветиапин, обаче, при същата популация пациенти (n=710; средна възраст: 83 години; граници: 56-99 години), честотата на смъртност при пациентите, лекувани с кветиапин, е 5,5% спрямо 3,2% в плацебо групата. Пациентите в тези изпитвания са починали поради различни причини, които отговарят на очакванията за тази популация.

#### **Пациенти в старческа възраст с болест на Паркинсон (БП)/паркинсонизъм**

Популационно-базирано, ретроспективно проучване на кветиапин за лечение на пациенти с голямо депресивно разстройство, показва повишен риск от смърт по време на употреба на кветиапин при пациенти над 65 години. Такава връзка не се установява, когато пациентите с БП са изключени от анализа. Необходимо е повишено внимание при предписване на кветиапин на пациенти в старческа възраст с БП.

#### **Дисфагия**

Има съобщения за дисфагия при лечение с кветиапин (вж. точка 4.8). Кветиапин трябва да се използва предпазливо при пациенти с риск за развитие на аспирационна пневмония.

#### **Запек и чревна обструкция**

Запекът представлява рисков фактор за чревна обструкция. Има съобщения за запек и чревна обструкция при лечение с кветиапин (вж. точка 4.8). Това включва съобщения за фатален изход при пациенти с по-висок риск от чревна обструкция, включително болни, получаващи едновременно множество лекарства, които намаляват чревния мотилитет, и/или пациенти, които може да не съобщават симптоми на запек. Пациентите с чревна обструкция/илеус трябва да се наблюдават внимателно и спешно да се лекуват.

#### **Венозна тромбоемболия (ВТЕ)**

Случаи на венозна тромбоемболия (ВТЕ) се съобщават при антипсихотични лекарства. Тъй като пациентите, лекувани с антипсихотици, често имат придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да се идентифицират преди и по време на лечение с кветиапин и трябва да се предприемат превантивни мерки.

#### **Панкреатит**

Панкреатит се съобщава в клиничните изпитвания и по време на пост-маркетинговия опит. Макар че не при всички случаи е имало замесени рискови фактори в постмаркетинговите съобщения, много пациенти са били изложени на фактори, за които е известно, че са свързани с панкреатит, като напр. повишени триглицериди (вж. точка 4.4), камъни в жлъчката и консумация на алкохол.

#### **Допълнителна информация**

Данните за кветиапин в комбинация с валпроат или литий при остри умерени до тежки манийни епизоди са ограничени; комбинираната терапия, обаче, се понася добре (вж. точки 4.8 и 5.1). Данните показват за адитивен ефект на седмица 3.

#### **Неправилна употреба и злоупотреба**

Има съобщения за неправилна употреба и злоупотреба. При предписване на кветиапин на пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или лекарства, може да се изисква повишено внимание.





### **Лактоза**

Хедонин съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, тотален лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

### **Лецитин**

Хедонин съдържа лецитин, получен от соя и може да съдържа соев протеин. В резултат на това, лецитинът (соята) може да се окаже алергичен фактор за пациенти със свръхчувствителност към соя.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Като се имат предвид първичните ефекти на кветиапин върху централната нервна система, той трябва да се прилага внимателно в комбинация с други лекарствени продукти с централно действие и алкохол.

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

Пациентите, получаващи други лекарства с антихолинергични (мускаринови) ефекти, трябва да бъдат третираны с повишено внимание (вж. точка 4.4).

Цитохром Р450 (CYP) 3A4 е ензимът, който главно отговаря за цитохром Р450-медириания метаболизъм на кветиапин. В едно проучване на взаимодействията при здрави доброволци, едновременното приложение на кветиапин (в доза от 25 mg) с кетоназол, CYP3A4 инхибитор, предизвиква 5- до 8-кратно повишение на AUC на кветиапин. Въз основа на това, едновременната употреба на кветиапин с CYP3A4 инхибитори е противопоказана. Също така, не се препоръчва да се консумира сок от грейпфрут по време на лечението с кветиапин.

В едно клинично изпитване при пациенти с множество дози за оценка на фармакокинетиката на кветиапин, приложен преди и по време на лечение с карбамазепин (известен индуктор на чернодробните ензими), едновременното приложение на карбамазепин значително повишава клирънса на кветиапин. Това повишение на клирънса намалява системната експозиция на кветиапин (измерена чрез AUC) до средно 13% от експозицията по време на самостоятелното приложение на кветиапин, макар че при някои пациенти е наблюдаван по-голям ефект. Поради това взаимодействие може да възникнат по-ниски плазмени концентрации, което би могло да се отрази на ефикасността на терапията с кветиапин. Едновременното приложение на кветиапин и фенитоин (друг индуктор на микрозомалните ензими) предизвиква повишаване на клирънса на кветиапин с приблизително 450%. При пациентите, получаващи индуктор на чернодробните ензими, лечение с кветиапин трябва да се започва, само ако лекарят счита, че ползите от кветиапин надхвърлят рисковете от премахването на индуктора на чернодробните ензими. Важно е всяка промяна на индуктора да се извършва постепенно и, ако се налага, да се замени с не-индуктор (напр. натриев валпроат) (вж. точка 4.4).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременно приложение на антидепресантите имипрамин (известен CYP2D6 инхибитор) или флуоксетин (известен CYP3A4 и CYP2D6 инхибитор).

Фармакокинетиката на кветиапин не се променя значително при едновременно приложение на антипсихотиците рисперидон или халоперидол. Едновременната употреба на кветиапин и тиоридазин предизвиква повишение на клирънса на кветиапин с приблизително 70%.





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

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

В едно 6-седмично рандомизирано клинично изпитване на литий и кветиапин XR спрямо плацебо и кветиапин XR при възрастни пациенти с остра мания, по-висока честота на екстрапирамидни събития (по-специално тремор), сънливост и наддаване на тегло е наблюдавана в групата с добавяне на литий в сравнение с групата с добавяне на плацебо (вж. точка 5.1).

Фармакокинетиката на натриев валпроат и кветиапин не се променя в клинично значима степен при едновременното им приложение. Едно ретроспективно проучване при деца и юноши, получавали валпроат, кветиапин или и двете, се установява по-висока честота на левкопения и неутропения в групата на комбинирано лечение в сравнение с групите на монотерапия.

Не са провеждани формални проучвания за взаимодействията с най-често използваните сърдечно-съдови лекарства.

Трябва да се внимава при едновременно приложение на кветиапин с лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват електролитен дисбаланс или увеличават QT интервала.

Има съобщения за фалшиво положителни резултати на ензимния имунен тест за метадон и трициклични антидепресанти при пациенти, които са приемали кветиапин. Препоръчва се потвърждение на съмнителните резултати от скринирането с имунет тест чрез подходяща хроматографска техника.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

##### *Първи триместър*

Умереното количество публикувани данни от случаи на бременност с експозиция на кветиапин (т.е. между 300-1 000 изхода от бременност), включително отделни съобщения и някои обсервационни клинични изпитвания, не предполагат повишен риск от малформации, дължащи се на лечението. Въз основа на наличните данни, обаче, не може да се направи категорично заключение. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради това, кветиапин трябва да се използва по време на бременност, само ако ползите оправдават потенциалните рискове.

##### *Трети триместър*

Новородените, експонирани на антипсихотици (включително кветиапин) по време на третото тримесечие на бременността, са изложени на риск от нежелани реакции, включително екстрапирамидни реакции и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за ажитация, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или нарушение на храненето. Следователно, новородените трябва да се проследяват внимателно.

##### Кърмене

Въз основа на много ограничените данни от публикувани съобщения, екскрецията на кветиапин в кърмата в терапевтични дози изглежда малко вероятна. Поради липса на надеждни данни, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с Хедонин, като се прецени ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

##### Фертилитет





Ефектите на кветиапин върху фертилитета при хора не са оценявани. Ефекти, свързани с повишени нива на пролактин, са установени при плъхове, въпреки че те не са директно приложими за хората (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране или работа с машини

Като се имат предвид първичните му ефекти върху централната нервна система, кветиапин може да повлияе дейностите, които изискват психична концентрация. Поради това, пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или да не работят с машини до изясняване на индивидуалната им чувствителност към лечението.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) с кветиапин ( $\geq 10\%$ ) са сънливост, замаяване, главоболие, сухота в устата, симптоми на отнемане (преустановяване), повишение на серумните нива на триглицеридите, повишение на общия холестерол (предимно LDL холестерола), намаление на HDL холестерола, наддаване на тегло, понижен хемоглобин и екстрапирамидни симптоми.

Във връзка с лечение с кветиапин са докладвани тежки кожни нежелани лекарствени реакции, включително синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).

Честотата на НЛР, свързани с терапията с кветиапин, е дадена по-долу в съответствие с формата, препоръчан от Съвета на международните организации по медицински науки (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) (работна група CIOMS III; 1995).

За оценка на нежеланите лекарствени реакции е използвано следното групиране в зависимост от честотата:

|                       |                                                       |
|-----------------------|-------------------------------------------------------|
| Много чести:          | ( $\geq 1/10$ )                                       |
| Чести:                | ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )                          |
| Нечести:              | ( $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ )                      |
| Редки:                | ( $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$ )                  |
| Много редки:          | ( $< 1/10\,000$ )                                     |
| С неизвестна честота: | (от наличните данни не може да бъде направена оценка) |

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

|              |                                                                                              |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Много чести: | Намален хемоглобин <sup>22</sup>                                                             |
| Чести:       | Левкопения <sup>1,28</sup> , намален брой неутрофили, повишени на еозинофили <sup>27</sup>   |
| Нечести:     | Тромбоцитопения, анемия, намален брой на тромбоцити <sup>13</sup> , неутропения <sup>1</sup> |
| Редки:       | Агранулоцитоза <sup>26</sup>                                                                 |

##### Нарушения на имунната система

|              |                                                           |
|--------------|-----------------------------------------------------------|
| Нечести:     | Свръхчувствителност (включително алергични кожни реакции) |
| Много редки: | Анафилактична реакция <sup>5</sup>                        |

##### Нарушения на ендокринната система

|             |                                                                                                                                                                                                   |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Чести:      | Хиперпролактинемия <sup>15</sup> , намаление на общия $T_4$ <sup>24</sup> , намаление на свободния $T_4$ <sup>24</sup> , намаление на общия $T_3$ <sup>24</sup> , увеличение на TSH <sup>24</sup> |
| Нечести:    | Намаление на свободния $T_3$ <sup>24</sup> , хипотиреоидизъм <sup>21</sup>                                                                                                                        |
| Много редки | Недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон                                                                                                                                                    |

##### Нарушения на метаболизма и храненето





*Много чести:* Повишение на серумните нива на триглицеридите<sup>10,30</sup>, повишение на общия холестерол (предимно LDL холестерол)<sup>11,30</sup>, намаление на HDL холестерола<sup>17,30</sup>, наддаване на тегло<sup>8,30</sup>

*Чести:* Повишен апетит, повишена кръвна глюкоза до хипергликемични нива<sup>6,30</sup>

*Нечести:* Хипонатриемия<sup>19</sup>, захарен диабет<sup>1,5</sup>, екзацербация на съществуващ диабет

*Редки:* Метаболитен синдром<sup>29</sup>

#### Психични нарушения

*Чести:* Абнормни сънища и кошмари, суицидни идеи и суицидно поведение<sup>20</sup>

*Редки:* Сомнамбулизъм и свързани реакции, като напр. говорене насън и нарушение на храненето, свързани със съня

#### Нарушения на нервната система

*Много чести:* Замайване<sup>4,16</sup>, сънливост<sup>2,16</sup>, главоболие, екстрапирамидни симптоми<sup>1,21</sup>

*Чести:* Дизартрия

*Нечести:* Гърч<sup>1</sup>, синдром на неспокойните крака, късна дискинезия<sup>1,5</sup>, синкоп<sup>4,16</sup>, състояние на обърканост

#### Нарушения на очите

*Чести:* Замъглено зрение

#### Сърдечни нарушения

*Чести:* Тахикардия<sup>4</sup>, сърцебиене<sup>23</sup>

*Нечести:* Брадикардия<sup>32</sup>, удължаване на QT интервала<sup>1,12,18</sup>

*С неизвестна честота:* Кардиомиопатия, миокардит

#### Съдови нарушения

*Чести:* Ортостатична хипотония<sup>4,16</sup>

*Редки:* Венозна тромбоемболия<sup>1</sup>

*С неизвестна честота:* Инсулт<sup>33</sup>

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

*Чести:* Диспнея<sup>23</sup>

*Нечести:* Ринит

#### Стомашно-чревни нарушения

*Много чести:* Сухота в устата

*Чести:* Запек, диспепсия, повръщане<sup>25</sup>

*Нечести:* Дисфагия<sup>7</sup>

*Редки:* Панкреатит<sup>1</sup>, чревна обструкция/илеус

#### Хепато-билиарни нарушения

*Чести:* Повишение на серумната аланин аминотрансфераза (ALT)<sup>3</sup>, повишение на нивата на гама-GT<sup>3</sup>

*Нечести:* Повишение на серумната аспартат аминотрансфераза (AST)<sup>3</sup>

*Редки:* Жълтеница<sup>5</sup>, хепатит

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*Много редки:* Ангиедем<sup>5</sup>, синдром на Stevens-Johnson<sup>5</sup>

*С неизвестна честота:* Токсична епидермална некролиза, мултиформен еритем (Erythema Multiforme), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), кожен васкулит

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан





Много редки: Рабдомиолиза

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Задръжка на урина

Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период

С неизвестна

честота: Неонатален синдром на отнемане на лекарството<sup>31</sup>

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: Сексуална дисфункция

Редки: Приапизъм, галакторея, подуване на гърдите, менструално нарушение

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Симптоми на отнемане (преустановяване)<sup>1,9</sup>

Чести: Лека астения, периферен оток, раздразнителност, пирексия

Редки: Невролептичен малигнен синдром<sup>1</sup>, хипотермия

Изследвания

Редки: Повишение на кръвната креатин фосфокиназа<sup>14</sup>

- (1) Вижте точка 4.4.
- (2) Сънливост може да възникне обикновено през първите две седмици на лечението и по правило отзвучава при продължаване на приложението на кветиапин.
- (3) Бизсимптомно повишение (промяна от нормата до  $>3\times$  ГГН по всяко време) на серумните нива на трансаминазите (ALT, AST) или на гама-GT е наблюдавано при някои пациенти, на които е прилаган кветиапин. Тези повишения обикновено са обратими при продължаване на лечението с кветиапин.
- (4) Както и при другите антипсихотици, блокиращи алфа I адренергичната активност, кветиапин може често да индуцира ортостатична хипотония, свързана със замайване, тахикардия и синкоп при някои пациенти, особено по време на началния период на титриране на дозата (вж. точка 4.4).
- (5) Изчисленията на честотата на тези НЛР се основават само на постмаркетингови данни.
- (6) Кръвна глюкоза на гладно  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) или кръвна глюкоза не на гладно  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) при най-малко един случай.
- (7) Увеличение на честотата на дисфагия с кветиапин спрямо плацебо е наблюдавано само в клиничните изпитвания при биполарна депресия.
- (8) Въз основа на  $>7\%$  увеличение на телесното тегло от изходното ниво. Възниква предимно през първите седмици на лечение при възрастни.
- (9) Следните симптоми на отнемане са наблюдавани най-често при клинични изпитвания с плацебо-контролирана монотерапия в острата фаза, при които е направена оценка на симптомите при преустановяване на лечението: безсъние, гадене, главоболие, диария, повръщане, замайване и раздразнителност. Честотата на тези реакции намалява значително 1 седмица след преустановяване на лечението.
- (10) Триглицериди  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (пациенти на възраст  $\geq 18$  години) или  $\geq 150$  mg/dl (1,694 mmol/l) (пациенти на възраст  $<18$  години) при най-малко един случай
- (11) Холестерол  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (пациенти на възраст  $\geq 18$  години) или  $\geq 200$  mg/dl (5,172 mmol/l) (пациенти на възраст  $<18$  години) при най-малко един случай. Увеличение на LDL-холестерола от  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) се наблюдава много често. Средната промяна при пациентите, които са получили такова увеличение е 41.7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
- (12) Вижте текста по-долу.
- (13) Тромбоцити  $\leq 100 \times 10^9/l$  при най-малко един случай
- (14) Въз основа на съобщения за нежелани събития в клиничните изпитвания с увеличение на креатин фосфокиназата в кръвта, което не е свързано с невролептичен малигнен синдром.
- (15) Пролактинови нива (пациенти на възраст  $>18$  години):  $>20$   $\mu$ g/l ( $>869,56$  pmol/l) мъже;  $>30$   $\mu$ g/l ( $>1304,34$  pmol/l) жени по всяко време
- (16) Може да доведе до падания.
- (17) HDL холестерол:  $<40$  mg/dl (1,025 mmol/l) мъже;  $<50$  mg/dl (1,282 mmol/l) жени по всяко време
- (18) Честота на пациенти, които имат промяна на QTc от  $<450$  msec до  $\geq 450$  msec с увеличение  $\geq 30$  msec. В плацебо-контролирани изпитвания с кветиапин средната промяна и честотата на пациенти с промяна до клинично значимо ниво е подобна между кветиапин и плацебо.
- (19) Промяна от  $>132$  mmol/l до  $<132$  mmol/l при най-малко един случай.





- (20) Случаи на суицидни идеи и суицидно поведение се съобщават по време на терапия с кветиапин или скоро след преустановяване на лечението (вж. точки 4.4 и 5.1).
- (21) Вижте точка 5.1.
- (22) Намален хемоглобин  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) мъже,  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/L) жени при най-малко един случай е наблюдаван при 11% от пациентите, приемали кветиапин във всички изпитвания, включително откритите продължения. При тези пациенти средното максимално намаление на хемоглобина по всяко време е -1,50 g/dl.
- (23) Тези съобщения често се появяват в условия на тахикардия, замайване, ортостатична хипотония и/или съпътстващо сърдечно/респираторно заболяване.
- (24) Въз основа на промените от нормалното изходно ниво до стойност от потенциално клинично значение по всяко време след изходното ниво във всички изпитвания. Промените в общия T4, свободния T4, общия T3 и свободния T3 се определят като  $< 0,8 \times \text{ДГН (pmol/l)}$ , а промяната на TSH е  $> 5$  mIU/l по всяко време.
- (25) Въз основа на повишената честота на повръщане при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$ -годишна възраст).
- (26) Въз основа на промяна на неутрофилите от  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  на изходно ниво до  $< 0,5 \times 10^9/l$  по всяко време на лечението и въз основа на пациенти с тежка неутропения ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) и инфекция по време на всички клинични изпитвания с кветиапин (вж. точка 4.4).
- (27) Въз основа на промени от нормално изходно ниво до стойност от потенциално клинично значение по всяко време след изходно ниво във всички изпитвания. Промените на еозинофилите са определени като  $> 1 \times 10^9$  клетки/l по всяко време.
- (28) Въз основа на промени от нормално изходно ниво до стойност от потенциално клинично значение по всяко време след изходно ниво във всички изпитвания. Промените в WBC са определени като  $\leq 3 \times 10^9$  клетки/l по всяко време.
- (29) Въз основа на съобщения за метаболитен синдром като нежелана реакция от всички клинични изпитвания с кветиапин.
- (30) При някои пациенти в клиничните изпитвания е наблюдавано влошаване на повече от един от метаболитните фактори на теглото, кръвната глюкоза и липидите (вж. точка 4.4).
- (31) Вижте точка 4.6.
- (32) Може да възникне при започване на лечението или малко след това и да бъде свързан с хипотония и/или синкоп. Честота въз основа на съобщения за брадикардия и свързани събития като нежелани реакции във всички клинични изпитвания с кветиапин.
- (33) Въз основа на едно ретроспективно нерандомизирано епидемиологично проучване.

При употреба на невролептици се съобщават случаи на удължаване на QT интервала, камерна аритмия, внезапна необяснима смърт, сърдечен арест и torsades de pointes и те се считат ефекти на класа.

### **Педиатрична популация**

Същите НЛР, описани по-горе за възрастните, трябва да се имат предвид при деца и юноши. В следващата таблица са обобщени НЛР, които възникват с по-висока честота при болните деца и юноши (на възраст 10-17 години), отколкото при възрастната популация, или НЛР, които не са идентифицирани във възрастната популация.

Нежеланите реакции са подредени по честотата както следва: много чести ( $> 1/10$ ), чести ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $> 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $> 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) и много редки ( $< 1/10\,000$ ).

### Нарушения на ендокринната система

Много чести: Повишение на пролактина<sup>1</sup>

### Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: Повишен апетит

### Нарушения на нервната система

Много чести: Екстрапирамидни симптоми<sup>3,4</sup>

Чести: Синкоп

### Съдови нарушения

Много чести: Повишение на кръвното налягане<sup>2</sup>





### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Ринит

### Стомашно-чревни нарушения

Много чести: Повръщане

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Раздразнителност<sup>3</sup>

- (1) Нива на пролактина (пациенти на възраст <18 години): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) момчета; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) момичета по всяко време. Под 1% от пациентите са имали повишение на пролактиновото ниво до >100 µg/l.
- (2) Въз основа на промени над клинично значимия праг (адаптирано от критериите на National Institute of Health) или повишение >20 mmHg за систоличното или >10 mmHg за диастоличното артериално налягане по всяко време в две плацебо контролирани изпитвания за лечение на остри състояния (3-6 седмици) при деца и юноши.
- (3) Забележка: честотата съответства на тази, наблюдавана при възрастните, но може да бъде свързана с различни клинични последици при децата и юношите в сравнение с възрастните.
- (4) Вижте точка 5.1.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми

Обикновено се съобщават признаци и симптоми, които се дължат на прекомерна проява на известните фармакологични ефекти на активното вещество, т.е. сънливост и седация, тахикардия, хипотония и антихолинергични ефекти.

Предозирането може да доведе до удължаване на QT интервала, гърчове, status epilepticus, рабдомиолиза, респираторна депресия, задръжка на урината, объркване, делир и/или ажитация, кома и смърт.

Пациентите с налично тежко сърдечно-съдово заболяване може да бъдат с повишен риск от ефектите на предозиране. (вж. точка 4.4).

### Поведение при предозиране

Няма специфичен антидот за кветиапин. В случай на тежки признаци, трябва да се има предвид възможността за участието на множество лекарства, като се препоръчват процедури с интензивни грижи, включително установяване и поддържане на свободни дихателни пътища, осигуряване на достатъчен достъп на кислород и вентилация с проследяване и поддържане на сърдечно-съдовата система.

Въз основа на публикуваната литература, пациентите с делир и ажитация, и с изразен антихолинергичен синдром може да бъдат лекувани с физостигмин, 1 до 2 mg (при непрекъснато проследяване на ЕКГ). Това не се препоръчва като стандартно лечение поради потенциално отрицателния ефект на физостигмин върху сърдечната проводимост. Физостигмин може да се използва, ако няма отклонения в ЕКГ. Да не се използва физостигмин в случай на нарушен ритъм, всякаква степен на сърдечен блок или разширение на QRS.

Макар че предотвратяването на абсорбцията при предозиране не е изследвано, при тежки отравяния може да бъде показана стомашна промивка, като по възможност трябва да се извърши до един час след поглъщането. Трябва да се има предвид приложението на активен въглен.





В случай на предозиране на кветиапин, рефрактерната хипотония трябва да се лекува с подходящи мерки, като напр. интравенозни течности и/или симпатомиметични средства. Трябва да се избягва приложението на епинефрин и допамин, тъй като бета стимулацията може да влоши хипотонията в условията на алфа-блокада, индуцирана от кветиапин

Стриктното лекарско наблюдение и проследяване трябва да продължи до възстановяването на пациента.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

Кветиапин е атипично антипсихотично средство. Кветиапин и активният човешки плазмен метаболит, норкветиапин, взаимодействат с широка гама невротрансмитерни рецептори. Кветиапин и норкветиапин показват афинитет към серотониновите (5HT<sub>2</sub>) и допаминовите D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>- рецептори в мозъка. Тази комбинация от рецепторен антагонизъм с по-висока селективност към 5HT<sub>2</sub> в сравнение с D<sub>2</sub>-рецепторите допринася за клиничните антипсихотични свойства и ниската склонност към екстрапирамидни симптоми (ЕПС) на кветиапин в сравнение с типичните антипсихотици. Кветиапин и норкветиапин нямат значителен афинитет към бензодиазепиновите рецептори, но притежават висок афинитет към хистаминергичните и адренергичните алфа<sub>1</sub> рецептори и умерен афинитет към адренергичните алфа<sub>2</sub> рецептори. Също така, кветиапин може да проявява нисък или да не проявява афинитет към мускариновите рецептори, докато норкветиапин проявява умерен до висок афинитет към няколко мускаринови рецептори, което може да обясни антихолинергичните (мускаринови) ефекти. Фактът, че норкветиапин инхибира NET рецептора и има частичното агонистично действие на 5HT<sub>1A</sub> рецептора, може да допринася за терапевтичната ефикасност на Хедонин като антидепресант.

#### Фармакодинамични ефекти

Кветиапин е активен при тестове за антипсихотична активност, като напр. условно рефлексно избягване. Той блокира също и действието на допаминовите агонисти, измерено поведенчески или електрофизиологично, и повишава концентрациите на допаминовите метаболити - неврохимичен показател за D<sub>2</sub>-рецепторна блокада.

В предклиничните тестове, прогностични за ЕПС, кветиапин се различава от типичните антипсихотици и има атипичен профил. Кветиапин не предизвиква свръхчувствителност на допаминовите D<sub>2</sub>-рецептори след хронично приложение. Той предизвиква само слаба каталепсия в дози, ефективно блокиращи допаминовите D<sub>2</sub>-рецептори. Кветиапин показва селективност към лимбичната система, като блокира деполаризацията на мезолимбичните, но не и на нигростриалните допамин-съдържащи неврони след хронично приложение. Кветиапин показва минимално дистонично предразположение в халоперидол-сенситизирани или нетретирани с лекарство маймуни Cebus след остро или хронично приложение (вж. точка 4.8).

#### Клинична ефикасност

##### Шизофрения

В три плацебо-контролирани клинични изпитвания при пациенти с шизофрения, използвани различни дози кветиапин, няма разлики между групите на лечение с кветиапин в сравнение с плацебо в честотата на ЕПС или едновременната употреба на антихолинергици. Едновременно контролирано клинично изпитване, оценяващо фиксирани дози кветиапин в граници от 750 mg/ден, не показва данни за увеличение на ЕПС или на употребата на едновременно прилагани антихолинергици. Дългосрочната ефикасност кветиапин IR за предотвратяване на





шизофренни рецидиви не е проверена в заслепени клинични изпитвания. В открити клинични изпитвания при пациенти с шизофрения кветиапин е ефективен за поддържане на клиничното подобрение по време на продължаване на терапията при пациенти с начален отговор към лечението, което показва известна дългосрочна ефикасност.

#### *Биполарно разстройство*

В четири плацебо-контролирани клинични изпитвания, оценяващи дози кветиапин до 800 mg/ден за лечение на умерени до тежки манийни епизоди, в две като монотерапия и като комбинирана терапия с литий или дивалпроекс, няма разлики между групите на лечение с кветиапин и с плацебо в честотата на ЕПС или на едновременната употреба на антихолиннергии.

При лечение на умерени до тежки манийни епизоди, кветиапин показва по-добра ефикасност в сравнение с плацебо за намаляване на манийните симптоми след 3 и 12 седмици, в две изпитвания като монотерапия. Няма данни от продължителни клинични изпитвания, които да показват ефективността на кветиапин за предотвратяване на последващи манийни или депресивни епизоди. Данните за кветиапин в комбинация с дивалпроекс или литий при остри умерени до тежки манийни епизоди след 3 и 6 седмици са ограничени. Комбинираната терапия, обаче, се понася добре. Данните показват адитивен ефект на 3-та седмица. При второ проучване не е установен адитивен ефект на седмица 6.

Средната медиана на дозата на кветиапин през последната седмица при респондерите е приблизително 600 mg/ден и приблизително 85% от респондерите са в дозовата граница от 400 до 800 mg на ден.

В четири клинични изпитвания с продължителност от 8 седмици при пациенти с умерени до тежки депресивни епизоди при биполарно разстройство тип I или II, кветиапин IR 300 mg и 600 mg показва значимо превъзходство спрямо лекуваните с плацебо пациенти за съответните измервания на резултата: средно подобрение по MADRS, като отговорът е определен като най-малко 50% подобрение в общия MADRS скор от изходно ниво. Няма разлика във величината на ефекта между пациентите, получавали 300 mg кветиапин IR и тези, получавали 600 mg.

Във фазата на продължение при две от тези проучвания се доказва, че продължителното лечение на пациентите, които се повлияват от кветиапин IR 300 или 600 mg, е ефикасно в сравнение с лечението с плацебо по отношение на депресивните симптоми, но не и по отношение на манийните симптоми.

В две проучвания за предотвратяване на рецидив, оценяващи кветиапин в комбинация с лекарства, стабилизиращи настроението, при пациенти с манийни, депресивни епизоди или епизоди със смесено настроение, комбинацията с кветиапин е по-добра в сравнение с монотерапия с лекарства, стабилизиращи настроението, за увеличаване на времето до рецидив на някакво събитие в настроението (манийно, смесено или депресивно). Кветиапин е прилаган два пъти дневно в обща доза 400 до 800 mg дневно като комбинирана терапия с литий или валпроат.

В едно 6-седмично рандомизирано клинично изпитване с литий и кветиапин XR спрямо плацебо и кветиапин XR при възрастни пациенти с остра мания, разликата в средното подобрение на YMRS между групата с добавен литий и групата с добавено плацебо е 2,8 пункта, а разликата в % респондери (определено като 50% подобрение на YMRS от изходно ниво) е 11% (79% в групата с добавен литий спрямо 68% в групата с добавено плацебо).

В едно продължително изпитване (до 2 години лечение), оценяващо предотвратяването на рецидив при пациенти с манийни, депресивни епизоди или епизоди със смесено настроение, кветиапин е по-добър от плацебо за увеличаване на времето до рецидив на някакво събитие в настроението (манийно, смесено или депресивно) при пациенти с биполарно I разстройство. Броят на пациентите със събитие в настроението е съответно 91 (22,5%) в групата с кветиапин, 208 (51,5%) в групата с плацебо и 95 (26,1%) в групите на лечение с литий. Резултатите





показват, че при пациентите, повлияващи се от кветиапин, преминаването към литий изглежда не е свързано с увеличено време до рецидив на събитие в настроението, при сравнение на продължителното лечение с кветиапин и лечението с преминаване от кветиапин на литий.

Клиничните изпитвания показват, че кветиапин е ефективен при шизофрения и мания, когато се прилага два пъти на ден, въпреки че кветиапин има фармакокинетичен полуживот приблизително 7 часа. Това допълнително се подкрепя от данните от изследване с позитронна емисионна томография (PET), което установява, че свързването на кветиапин с 5HT<sub>2</sub>- и D<sub>2</sub>-рецептори се поддържа до 12 часа. Безопасността и ефикасността на дози по-големи от 800 mg/ден не са оценявани.

#### Клинична безопасност

При краткотрайни, плацебо-контролирани клинични изпитвания при шизофрения и биполарна мания общата честота на екстрапирамидни симптоми е сходна с тази при плацебо (шизофрения 7,8% за кветиапин и 8,0% за плацебо; биполарна мания: 11,2% за кветиапин и 11,4% за плацебо). По-висока честота на екстрапирамидни симптоми е наблюдавана при пациентите, лекувани с кветиапин, в сравнение с тези, лекувани с плацебо, в краткосрочни, плацебо-контролирани клинични изпитвания при големи депресивни разстройства (MDD) и биполарна депресия. В краткосрочни, плацебо-контролирани изпитвания при биполарна депресия общата честота на екстрапирамидни симптоми е 8,9% за кветиапин в сравнение с 3,8% за плацебо. В краткосрочни, плацебо-контролирани клинични изпитвания с монотерапия при голямо депресивно разстройство общата честота на екстрапирамидни симптоми е 5,4% за кветиапин XR и 3,2% за плацебо. В едно краткосрочно плацебо-контролирано клинично изпитване с монотерапия при пациенти в старческа възраст с голямо депресивно разстройство, общата честота на екстрапирамидни симптоми е 9,0% за кветиапин XR и 2,3% за плацебо. И при биполарна депресия, и при MDD честотата на отделните нежелани събития (напр., акатизия, екстрапирамидно нарушение, тремор, дискинезия, дистония, безпокойство, неволеви мускулни контракции, психомоторна хиперактивност и мускулна ригидност) не надхвърля 4% във всяка група на лечение.

В краткосрочни (вариращи от 3 до 8 седмици) плацебо-контролирани клинични изпитвания с фиксирана доза (50 mg/ден до 800 mg/ден) средното наддаване на тегло при пациентите, лекувани с кветиапин, варира от 0,8 kg за дневната доза от 50 mg до 1,4 kg за дневната доза от 600 mg (с по-ниско наддаване при дневната доза от 800 mg) в сравнение с 0,2 kg при пациентите, лекувани с плацебо. Процентът на пациентите, лекувани с кветиапин, които наддават  $\geq 7\%$  от телесното тегло, варира от 5,3% за дневната доза от 50 mg до 15,5% за дневната доза от 400 mg (с по-ниско наддаване при дневните дози от 600 и 800 mg) в сравнение с 3,7% при пациентите, лекувани с плацебо.

Едно 6-седмично рандомизирано клинично изпитване с литий и кветиапин XR спрямо плацебо и кветиапин XR при възрастни пациенти с остра мания показва, че комбинацията на кветиапин XR с литий води до повече нежелани събития (63% спрямо 48% при пациенти, лекувани с кветиапин XR в комбинация с плацебо). Резултатите от безопасността показват по-висока честота на екстрапирамидни симптоми, съобщавани при 16,8% от пациентите в групата с добавяне на литий и 6,6% в групата с добавяне на плацебо, повечето от които се състоят от тремор, съобщаван при 15,6% от пациентите в групата с добавяне на литий и 4,9% в групата с добавяне на плацебо. Честотата на сънливост е по-висока в групата с добавяне на литий (12,7%) в сравнение с групата с добавяне на плацебо (5,5%). Освен това, по-висок процент пациенти, в групата с добавяне на литий (8,0%), са наддали на тегло ( $\geq 7\%$ ) в края на лечението в сравнение с пациентите в групата с добавяне на плацебо (4,7%).

По-продължителните клинични изпитвания за предотвратяване на рецидив имат открития период (вариращ от 4 до 36 седмици), по време на който пациентите са лекувани с кветиапин, последвано от рандомизиран период на отнемане, в който пациентите са рандомизирани за лечение с кветиапин или плацебо. При пациентите, които са рандомизирани за лечение с кветиапин, средното наддаване на тегло по време на открития период е 2,56 kg, а към седмица





48 от рандомизирания период средното наддаване на тегло е 3,22 kg в сравнение с откритото изходно ниво. При пациентите, рандомизирани за получаване на плацебо, средното наддаване на тегло по време на открития период е 2,39 kg, а към седмица 48 от рандомизирания период средното наддаване на тегло е 0,89 kg в сравнение с откритото изходно ниво.

В плацебо-контролираните клинични изпитвания при пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, честотата на мозъчно-съдови нежелани събития на 100 пациенто-години не е по-висока при пациентите, лекувани с кветиапин, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо.

Във всички краткосрочни плацебо-контролирани изпитвания с монотерапия при пациенти с изходен брой неутрофили  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  честотата на най-малко един случай на промяна към брой неутрофили  $< 1,5 \times 10^9/l$  е 1,9% при пациентите, лекувани с кветиапин, в сравнение с 1,5% при пациентите, лекувани с плацебо. Честотата на промени към  $> 0,5$  до  $< 1,0 \times 10^9/l$  е същата (0,2%) при пациентите, лекувани с кветиапин и при пациентите, лекувани с плацебо. Във всички клинични изпитвания (плацебо-контролирани, открити, с активно лекарство за сравнение) при пациентите с изходен брой неутрофили  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  честотата на най-малко един случай на промяна към брой неутрофили  $< 1,5 \times 10^9/l$  е 2,9%, а към  $< 0,5 \times 10^9/l$  - 0,21% при пациентите, лекувани с кветиапин.

Лечението с кветиапин е свързано с дозо-зависимо намаление на нивата на тироидните хормони. Честотата на промени на TSH е 3,2 % за кветиапин спрямо 2,7 % за плацебо. Реципрочните, потенциално клинично значими промени на T3 или T4 и TSH в тези изпитвания са редки и наблюдаваните промени в нивата на тироидните хормони не са свързани с клинични симптоми на хипотиреозидизъм.

Намалението на общия и свободния T4 е максимално през първите шест седмици на лечение с кветиапин, без по-нататъшно намаление по време на продължително лечение. В около 2/3 от всички случаи, прекъсването на лечението с кветиапин е свързано с обръщане на ефектите върху общия и свободния T4, независимо от продължителността на лечението.

#### *Катаракти/потъмняване на лещата*

В едно клинично изпитване за оценка на катарактогенния потенциал на кветиапин (200-800 mg/ден) спрямо рисперидон (2 до 8 mg) при пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство, процентът на пациентите с повишена степен на потъмняване на лещата не е по-висок при кветиапин (4%) в сравнение с групата с рисперидон (10%) с най-малко 21 месеца експозиция.

#### Педиатрична популация

##### Клинична ефикасност

Ефикасността и безопасността на кветиапин са проучени в 3-седмично плацебо-контролирано клинично изпитване за лечение на мания (n= 284 пациента от САЩ на възраст 10 до 17 години). Около 45% от пациентите от тази популация са с допълнителна диагноза хиперактивно разстройство с дефицит във вниманието (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD). В допълнение е проведено и 6-седмично плацебо-контролирано клинично изпитване за лечение на шизофрения (n=222 пациента на възраст 13 до 17 години). Пациентите с известна липса на отговор към кветиапин са изключени и в двете клинични изпитвания. Лечението с кветиапин е започнало с 50 mg/ден, като на ден 2 дозата е повишена до 100 mg/ден. След това дозата е титрирана до таргетната доза (мания – 400-600 mg/ден; шизофрения – 400-800 mg/ден) с повишения от 100 mg/ден, прилагана два или три пъти дневно.

В клиничното изпитване за лечение на мания разликата в средната промяна на LS от изходното ниво в общия YMRS скор (активно минус плацебо) е -5,21 за кветиапин 400 mg/ден и -5,38 за кветиапин 600 mg/ден. Честотата на респондерите (подобрене по YMRS  $\geq 50\%$ ) е 61% за кветиапин 400 mg/ден, 58% за 600 mg/ден и 37% в рамото с плацебо.





В клиничното изпитване за лечение на шизофрения разликата в средната промяна на LS от изходното ниво в общия PANSS скор (активно минус плацебо) е -8,16 за кветиапин 400 mg/ден и -9,29 за кветиапин 800 mg/ден. Схемата на лечение с ниската доза (400 mg/ден), и с високата доза (800 mg/ден) кветиапин не е по-добра от плацебо по отношение на процента на пациентите, при които е постигнат отговор, определен като  $\geq 30\%$  намаление от изходното ниво на общия PANSS скор. И при мания, и при шизофрения, по-високите дози водят до числено по-ниска честота на отговор.

В едно трето краткосрочно плацебо-контролирано клинично изпитване с монотерапия с кветиапин XR при болни деца и юноши (на възраст 10 до 17 години) с биполарна депресия ефикасност не е доказана.

Няма налични данни за поддържане на ефекта или предотвратяване на рецидив в тази възрастова група.

#### Клинична безопасност

В краткосрочните педиатрични изпитвания с кветиапин, описани по-горе, честотата на ЕПС в активното рамо спрямо плацебо е 12,9% спрямо 5,3% в клиничното изпитване с шизофрения, 3,6% спрямо 1,1% в клиничното изпитване с биполарна мания и 1,1% спрямо 0% в клиничното изпитване с биполарна депресия. Честотата на наддаване на тегло  $\geq 7\%$  от изходното телесно тегло в активното рамо спрямо плацебо е 17% спрямо 2,5% в клиничните изпитвания с шизофрения и биполарна мания, и 13,7% спрямо 6,8% в клиничното изпитване с биполарна депресия. Честотата на събития, свързани със самоубийство, в активното рамо спрямо плацебо е 1,4% спрямо 1,3% в клиничното изпитване с шизофрения, 1,0% спрямо 0% в клиничното изпитване с биполарна мания и 1,1% спрямо 0% в клиничното изпитване с биполарна депресия. По време на удължена фаза на проследяване след лечението в клиничното изпитване с биполарна депресия е имало две допълнителни събития, свързани със самоубийство, при двама пациенти. Един от тези пациенти е лекуван с кветиапин по време на събитието.

#### Дългосрочна безопасност

Едно 26-седмично открито продължение на клиничните изпитвания за лечение на остри състояния (n=380 пациента) с гъвкаво дозиране на кветиапин в дози 400 до 800 mg/ден предоставя допълнителни данни за безопасност. При децата и юношите се съобщава за повишение на кръвното налягане, а повишен апетит, екстрапирамидни симптоми и повишение на серумния пролактин се съобщават с по-висока честота при децата и юношите, отколкото при възрастните пациенти (вж. точки 4.4 и 4.8). По отношение на наддаването на тегло след коригиране за нормалния растеж при по-голяма продължителност, увеличението на Индекса на телесната маса (ИТМ) от най-малко 0,5 стандартно отклонение от изходното ниво е използвано като мярка за клинично значима промяна; 18,3% от пациентите, които са лекувани с кветиапин в продължение на най-малко 26 седмици, отговарят на този критерий.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

Кветиапин се абсорбира добре и се метаболизира в голяма степен след перорално приложение. Бионаличността на кветиапин не се повлиява значимо от приложение с храна. Равновесните пикови моларни концентрации на активния метаболит норкветиапин са 35% от тези, наблюдавани при кветиапин.

Фармакокинетиката на кветиапин и норкветиапин е линейна в рамките на одобрените дози диапазон.

#### Разпределение

Кветиапин се свързва с плазмените протеини в приблизително 83%.





### Биотрансформация

Кветиапин се метаболизира в голяма степен в черния дроб, като изходното съединение представлява под 5% от непроменения лекарствен материал в урината или фекалиите след приложение на радиоактивно белязан кветиапин.

При изследвания *in vitro* е показано, че CYP3A4 е основният ензим, отговорен за цитохром P450 медирания метаболизъм на кветиапин. Норкветиапин се образува и елиминира предимно чрез CYP3A4.

Приблизително 73% от радиоактивността се екскретира в урината и 21% във фекалиите.

Установено е, че кветиапин и няколко от неговите метаболити (включително норкветиапин) са слаби инхибитори на активността на човешките цитохроми P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 *in vitro*. CYP инхибиране *in vitro* е наблюдавано само при концентрации около 5 до 50 пъти по-високи от тези, наблюдавани в дозовия диапазон от 300 до 800 mg/ден при хора. Въз основа на тези резултати *in vitro*, малко вероятно е едновременното приложение на кветиапин с други лекарства да доведе до клинично значимо лекарствено инхибиране на цитохром P450-медирания метаболизъм на другото лекарство. От проучванията при животни се установява, че кветиапин може да индуцира цитохром P450 ензимите. Въпреки това, в едно проучване за специфични лекарствени взаимодействия при психотични пациенти не е установено увеличение на активността на цитохром P450 след приложение на кветиапин.

### Елиминиране

Елиминационният полуживот на кветиапин и норкветиапин е съответно приблизително 7 и 12 часа. Средната моларна дозова фракция на свободния кветиапин и активния плазмен метаболит норкветиапин при хора се екскретира <5% в урината.

### Специални популации

#### Пол

Фармакокинетиката на кветиапин при мъжете и жените не се различава.

#### Старческа възраст

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

#### Бъбречно увреждане

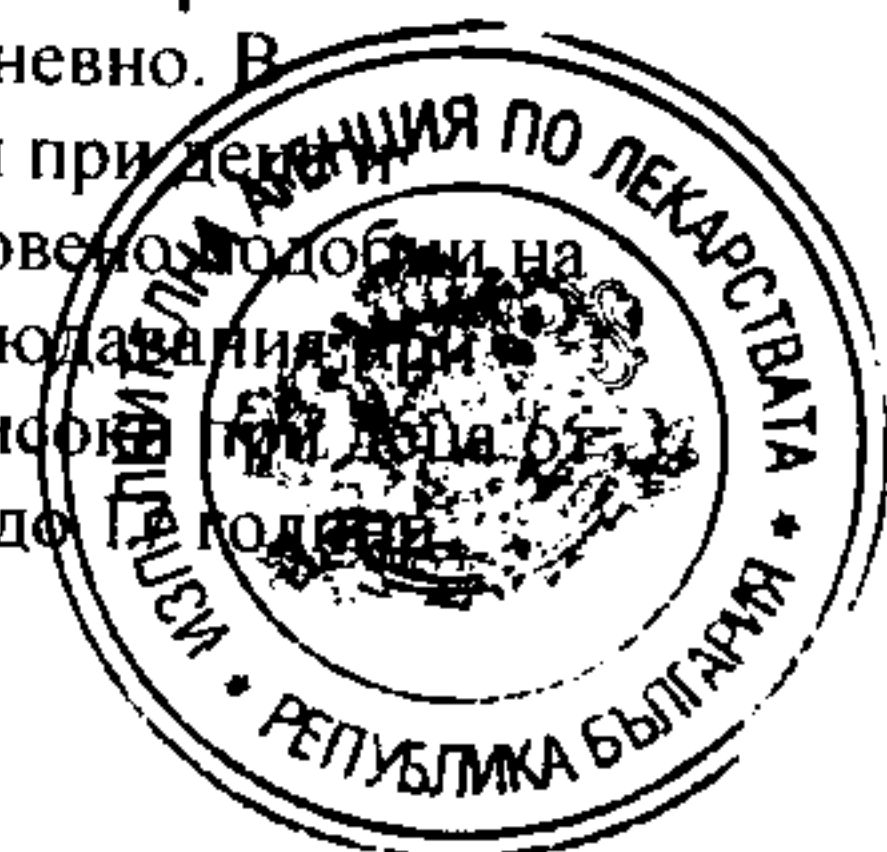
Средният плазмен клирънс на кветиапин е намален с приблизително 25% при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), но индивидуалните стойности на клирънса са в границите на нормата.

#### Чернодробно увреждане

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

#### Педиатрична популация

Фармакокинетични данни в равновесно състояние са изследвани при 9 деца на възраст 10 до 12 години и 12 юноши на стабилно лечение с 400 mg кветиапин два пъти дневно. В равновесно състояние плазмените нива на изходното съединение – кветиапин при деца и юноши (на възраст 10 до 17 години), нормализирани според дозата, са обикновено подобни на тези при възрастните, въпреки че C<sub>max</sub> при децата е в горната граница на наблюдаваните при възрастни обхват. AUC и C<sub>max</sub> на активния метаболит норкветиапин са по-високи при деца от 10 до 12 години (приблизително 62% и съответно 49%) и при юношите от 13 до 17 години (28% и съответно 14%) в сравнение с възрастните.





### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за генотоксичност в серия от изследвания за генотоксичност *in vitro* и *in vivo*. При лабораторни животни при клинично значимо ниво на експозиция са наблюдавани следните отклонения, които все още не са потвърдени при продължителни клинични изследвания:

При плъхове е наблюдавано отлагане на пигмент в щитовидната жлеза; при маймуни снопотолгус е наблюдавана хипертрофия на тиреоидните фоликуларни клетки, понижаване на плазмените нива на Т<sub>3</sub>, намалена концентрация на хемоглобина и намаление на броя на червените и белите кръвни клетки; и при кучета е наблюдавано помътняване на лещата и катаракти (за катаракти/ помътняване на лещата вж. точка 5.1).

В едно проучване на ембрио-феталната токсичност при зайци феталната честота на карпална/тарзална извивка е повишена. Този ефект възниква при наличие на явни ефекти при майките, като напр. намалено наддаване на телесно тегло. Тези ефекти са видими при нива на експозиция на майките, подобни или малко по-високи от тези при хора при максималната терапевтична доза. Значението на тази находка за хората е неизвестно.

В едно проучване на фертилитета при плъхове са установени гранично намаление на мъжкия фертилитет и псевдо бременност, протрахиран период на диеструс, повишен предкоитусен интервал и намалена честота на забременяване. Тези ефекти са свързани с повишени нива на пролактина и нямат директно значение за хората поради видови разлики в хормоналния контрол на репродукцията.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Хедонин 25 mg филмирани таблетки

Сърцевина на таблетката: Безводен калциев хидрогенфосфат  
Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Повидон  
Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката: Поливинилов алкохол  
Лецитин  
Титанов диоксид (Е 171)  
Макрогол 3350  
Талк  
Железен оксид, жълт (Е-172)  
Железен оксид, червен (Е-172)

#### Хедонин 100 mg филмирани таблетки

Сърцевина на таблетката: Безводен калциев хидрогенфосфат  
Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Повидон  
Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката: Поливинилов алкохол  
Лецитин  
Титанов диоксид (Е 171)





Макрогол 3350  
Талк  
Железен оксид, жълт (Е-172)

Хедонин 200 mg филмирани таблетки

*Сърцевина на таблетката:* Безводен калциев хидрогенфосфат  
Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Повидон  
Магнезиев стеарат

*Покритие на таблетката:* Поливинилов алкохол  
Лецитин  
Титанов диоксид (Е 171)  
Макрогол 3350  
Талк

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

5 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер от PVC/PE/PVdC/Al:

Видове опаковки:

Хедонин 25 mg филмирани таблетки  
30 и 60 таблетки (блистерни опаковки)

Хедонин 100 mg филмирани таблетки  
30, 60 и 90 таблетки (блистерни опаковки)

Хедонин 200 mg филмирани таблетки  
30, 60 и 90 таблетки (блистерни опаковки)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Австрия





**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Хедонин 25 mg филмирани таблетки  
20090175

Хедонин 100 mg филмирани таблетки  
20090176

Хедонин 200 mg филмирани таблетки  
20090177

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

Дата на първо разрешаване: 11 май 2009 г

Дата на последно подновяване: 07 януари 2014 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

06/2024

