

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Quepibal 25 mg filmsko obložene tablete
Quepibal 100 mg filmsko obložene tablete
Quepibal 150 mg filmsko obložene tablete
Quepibal 200 mg filmsko obložene tablete
Quepibal 300 mg filmsko obložene tablete
Quepibal 4-dnevno začetno pakiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 25 mg filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.
Ena 100 mg filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.
Ena 150 mg filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.
Ena 200 mg filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.
Ena 300 mg filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.
4-dnevno začetno pakiranje vsebuje 6 tablet s 25 mg kvetiapina, 3 tablete s 100 mg kvetiapina in 1 tableto z 200 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.

Pomožne snovi: laktoza monohidrat in oranžno FCF (E110)

Ena 25 mg filmsko obložena tableta vsebuje 7,00 mg laktoze monohidrata in 0,003 mg oranžnega FCF (E110).

Ena 100 mg filmsko obložena tableta vsebuje 28,00 mg laktoze monohidrata.

Ena 150 mg filmsko obložena tableta vsebuje 42,00 mg laktoze monohidrata.

Ena 200 mg filmsko obložena tableta vsebuje 56,00 mg laktoze monohidrata.

Ena 300 mg filmsko obložena tableta vsebuje 84,00 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Quepibal 25 mg filmsko obložene tablete: tableta je breskove barve, okrogla, bikonveksna, s premerom približno 5,7 mm.

Quepibal 100 mg filmsko obložene tablete: tableta je rumena, okrogla, bikonveksna, z razdelilno zarezo na eni strani in s premerom približno 9,1 mm.

Quepibal 150 mg filmsko obložene tablete: tableta je svetlo rumena, okrogla, bikonveksna, s premerom približno 10,45 mm.

Quepibal 200 mg filmsko obložene tablete: tableta je bela, okrogla, bikonveksna, z razdelilno zarezo na eni strani in s premerom približno 12,1 mm.

Quepibal 300 mg filmsko obložene tablete: tableta je bela, podolgovata, bikonveksna, z razdelilno zarezo na eni strani.

Quepigal 100, 200 in 300 mg filmsko obložene tablete se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Quepigal je indicirano za zdravljenje:

- Shizofrenije.
- Zdravilo Quepigal je indicirano za zdravljenje bipolarnih motenj:
 - Za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji
 - Za zdravljenje epizod velike depresije pri bipolarni motnji
 - Za preprečevanje ponavljanja epizod bipolarnih motenj, pri bolnikih, katerih manične ali depresivne epizode so bile odzivne na zdravljenje s kvetiapiinom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Quepigal lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje.

Odrasli:

Za zdravljenje shizofrenije

Pri zdravljenju shizofrenije je treba zdravilo Quepigal dajati dvakrat na dan. Celokupni dnevni odmerki za prve štiri dni zdravljenja so: 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan).

Od 4. dneva naprej je treba odmerek titrirati, da dosežemo učinkovit odmerek, ki je običajno 300 do 450 mg kvetiapina na dan. Glede na klinični odziv in prenašanje zdravila pri posameznem bolniku lahko odmerek prilagodimo v območju od 150 do 750 mg kvetiapina na dan.

Za zdravljenje maničnih epizod, povezanih z bipolarnimi motnjami

Za zdravljenje maničnih epizod, povezanih z bipolarnimi motnjami je treba zdravilo Quepigal dajati dvakrat na dan. Celokupni dnevni odmerki za prve štiri dni zdravljenja so: 100 mg (1. dan), 200 mg (2. dan), 300 mg (3. dan) in 400 mg (4. dan). Nadaljnje prilagajanje dnevnega odmerka kvetiapina do 800 mg na dan do 6. dneva zdravljenja, mora biti postopno, povečanje odmerka naj ne bo večje od 200 mg na dan.

Glede na klinični odziv in prenašanje zdravila pri posameznem bolniku lahko odmerek prilagodimo v območju od 200 do 800 mg kvetiapina na dan. Običajno učinkovit odmerek je med 400 in 800 mg na dan.

Za zdravljenje depresivnih epizod pri bipolarni motnji

Quepigal dajemo enkrat na dan pred spanjem. Celokupni dnevni odmerki prve štiri dni zdravljenja so 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan). Priporočen dnevni odmerek je 300 mg. V kliničnih raziskavah pri skupini bolnikov, ki so prejeli odmerek 600 mg, niso zaznali dodatne koristi v primerjavi s skupino bolnikov, v kateri so bolniki prejeli odmerek 300 mg (glejte poglavje 5.1). Posameznim bolnikom lahko koristi odmerek 600 mg. Odmere večje od 300 mg lahko uvede zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bipolarnih motenj. Klinične raziskave so pokazale, da lahko pri posameznih bolnikih, če nas skrbi toleranca, razmislimo o zmanjšanju odmerka na minimalno 200 mg.

Za preprečevanje recidiva bipolarnih motenj

Pri bolniki, ki so se odzvali na akutno zdravljenje bipolarnе motnje s kvetiapiinom, je priporočljivo za preprečevanje recidivov maničnih, mešanih ali depresivnih epizod pri bipolarni motnji, terapijo nadaljevati z enakim odmerkom. Odmerek je mogoče pri posameznem bolniku prilagoditi glede na klinični odziv in prenašanje, v razponu od 300 do 800 mg/dan dvakrat dnevno. Pomembno je, da za vzdrževalno zdravljenje uporabimo najnižji še učinkovit odmerek zdravila.

Starejši bolniki:

Kot druge antipsihotike je treba tudi kvetiapin pri starejših bolnikih uporabljati previdno, še posebej v začetnem obdobju zdravljenja. Hitrost titracije odmerkov je lahko manjša, dnevni terapevtski odmerki pa nižji kot pri mlajših bolnikih, glede na klinični odziv in prenašanje zdravila pri posameznem bolniku. Pri starejših bolnikih je srednji plazemski očistek kvetiapina za 30 do 50 % manjši kot pri mlajših bolnikih.

Učinkovitost in varnost nista ocenjeni pri bolnikih, starejših od 65 let, z depresivnimi epizodami v okviru bipolarnе motnje.

Otroci in mladostniki:

Quepigal ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostniki starih do 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov, ki bi podpirali uporabo pri tej starostni skupini. Razpoložljivi podatki iz s placebom kontroliranih kliničnih raziskav so opisani v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic:

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter:

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih, zato je treba zdravilo Quepigal, še posebej v začetnem obdobju zdravljenja, previdno uporabljati pri bolnikih z znano okvaro delovanja jeter. Pri bolnikih z znano okvaro delovanja jeter je treba zdravljenje začeti z odmerkom 25 mg kvetiapina na dan. Odmerek dnevno povečujemo za 25 do 50 mg na dan, dokler ne dosežemo učinkovitega odmerka, ki je odvisen od kliničnega odziva in prenašanja zdravila pri posameznem bolniku.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov zdravila.

Kontraindicirano je sočasno jemanje kvetiapina z zaviralci citokroma P450 3A4, kot so zaviralci HIV-proteaze, azolni antimikotiki, eritromicin, klaritromicin in nefazodon. Glejte tudi poglavje 4.5.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

Quepigal ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih starih do 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov, ki bi podpirali uporabo pri tej starostni skupini. V kliničnih raziskavah, se je poleg znanega varnostnega profila, ugotovljenega pri odraslih (glejte poglavje 4.8), pokazalo, da se nekateri neželeni dogodki pri otrocih in mladostnikih pojavljajo pogosteje, kot pri odraslih (povečan apetit, povišane vrednosti serumskega prolaktina in ekstrapiramidalni simptomi), ugotovili so tudi neželen učinek, ki v raziskavah

pri odraslih ni bil opažen (povišanje krvnega tlaka). Pri otrocih in mladostnikih so opazili tudi spremembe pri testih delovanja ščitnice.

Nadalje, dolgoročni vplivi zdravljenja na rast in dozorevanje niso bili preučevani dlje kot 26 tednov. Dolgoročni vplivi na kognitivni in vedenjski razvoj niso znani.

V s placebom kontroliranih kliničnih raziskavah pri bolnikih otrocih in mladostnikih, je bil kvetiapin povezan s povečano incidenco ekstrapiramidalnih simptomov (EPS) v primerjavi s placebom pri bolnikih zdravljenih za shizofrenijo in bipolarno manijo (glejte poglavje 4.8).

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje:

Depresija pri bipolarni motnji je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomora (s samomorom povezanih dogodkov). Takšno tveganje obstaja dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati, vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih z epizodami velike depresije pri bipolarni motnji opazili povečano tveganje za pojav s samomorom povezanih dogodkov pri mladih odraslih bolnikih, mlajših od 25 let, ki so bili zdravljeni s kvetiapinom, v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni s placebom (3,0 % v primerjavi z 0 %).

Poleg tega naj zdravniki upoštevajo možnost tveganja s samomorom povezanih dogodkov po nenadnem prenehanju zdravljenja s kvetiapinom, zaradi znanih dejavnikov tveganja povezanih z zdravljeno boleznijo.

Zaspanost:

Zdravljenje s kvetiapinom je bilo povezano z zaspanostjo in podobnimi simptomi, na primer sedacijo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih zdravljenja bolnikov z bipolarno depresijo so se običajno pojavili v prvih 3 dneh zdravljenja in so bili pretežno blagi do zmerni. Bolniki z bipolarno depresijo, pri katerih se pojavi zelo izrazita zaspanost lahko potrebujejo pogostejše preglede, vsaj 2 tedna od pojava zaspanosti, ali dokler se simptomi ne izboljšajo; pretehtati je treba tudi možnost prekinitve zdravljenja.

Bolezni srca in ožilja:

Quepigal je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znanimi boleznimi srca in ožilja, cerebrovaskularnimi boleznimi ali pri drugih stanjih, ki povečajo nagnjenost k hipotenziji. Kvetiapin lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo, še posebej v začetnem obdobju zdravljenja, v času titracije odmerka. V primeru pojava hipotenzije je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali o postopnejši titraciji odmerka.

Konvulzije:

V kontroliranih kliničnih preskušanjih ni bilo razlike v pogostnosti pojavljanja konvulzij pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin in tistimi, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih s konvulzijami v anamnezi je, kot pri drugih antipsihotikih, potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Ekstrapiramidalni simptomi:

V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih je bil kvetiapin med zdravljenjem epizod velike depresije pri bolnikih z bipolarno motnjo povezan z večjo incidenco pojavljanja ekstrapiramidalnih simptomov (EPS) kot placebo (glejte poglavje 4.8).

Tardivna diskinezija:

Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja s kvetiapinom (glejte poglavje 4.8). Po prekinitvi zdravljenja se lahko simptomi tardivne diskinezije poslabšajo ali celo na novo pojavijo (glejte poglavje 4.8).

Maligni nevroleptični sindrom:

Pojav malignega nevroleptičnega sindroma povezujejo z antipsihotičnim zdravljenjem, tudi z zdravljenjem s kvetiapinom (glejte poglavje 4.8). Klinični znaki sindroma so hipertermija, spremenjen mentalni status, mišična okorelost, avtonomna nestabilnost in povečane vrednosti kreatin fosfokinaze. V tem primeru je treba dajanje zdravila Quepigal prekiniti in začeti s primernim zdravljenjem.

Huda nevtropenija:

V kliničnih preskušanjih s kvetiapinom so občasno poročali o hudi nevtropeniji (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$). V večini primerov se je huda nevtropenija pojavila v nekaj mesecih po začetku zdravljenja s kvetiapinom. Očitne povezave z velikostjo odmerka ni bilo. Po izkušnjah med postmarketinško uporabo sta levkopenija in/ali nevtropenija po prenehanju zdravljenja s kvetiapinom izginili. Možna dejavnika tveganja za razvoj nevtropenije sta obstoječe stanje majhnega števila belih krvničk (WBC) in z zdravili povzročena nevtropenija v anamnezi. Zdravljenje s kvetiapinom je treba prekiniti pri bolnikih, ki imajo število nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$. Pri bolnikih je potrebna pozornost na znake in simptome infekcij in redno spremljanje števila nevtrofilcev (dokler se to ne poveča nad $1,5 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 5.1).

Medsebojno delovanje

Glejte tudi poglavje 4.5.

Sočasna uporaba kvetiapina in močnih induktorjev jetrnih encimov, kot sta karbamazepin ali fenitoin povzroči bistveno zmanjšanje plazemskih koncentracij kvetiapina, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapinom. Pri bolnikih, ki jemljejo induktorje jetrnih encimov, se lahko zdravljenje s kvetiapinom uvede le, če zdravnik oceni, da koristi zdravljenja s kvetiapinom odtehtajo tveganje zaradi prenehanja zdravljenja z induktorji jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba zdravljenja z induktorjem postopna in da se ta po potrebi nadomesti z zdravilom, ki ne povzroča indukcije jetrnih encimov (npr. natrijev valproat).

Hiperglikemija

Poročali so o hiperglikemiji ali poslabšanju že obstoječe sladkorne bolezni v času zdravljenja s kvetiapinom. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj sladkorne bolezni se priporoča primeren klinični nadzor (glejte poglavje 4.8).

Lipidi

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom so opazili povečanje koncentracij trigliceridov, LDL in celokupnega holesterola ter zmanjšanje HDL holesterola (glejte poglavje 4.8). Spremembe koncentracij lipidov je treba primerno klinično obravnavati.

Metabolno tveganje

Glede na opažene spremembe telesne mase, koncentracije glukoze v krvi (glejte poglavje Hiperglikemija) in lipidov, ki so jih opažali pri kliničnih raziskavah, lahko pride do poslabšanja profila metabolnega tveganja pri posameznih bolnikih, kar je treba primerno klinično obravnavati (glejte tudi poglavje 4.8).

Podaljšanje intervala Q-T

V kliničnih preskušanjih in pri uporabi v skladu z SmPC kvetiapiin ni bil povezan s stalnim podaljšanjem absolutnih intervalov Q-T. Med pomaretiško uporabo so poročali o primerih podaljšanja intervala Q-T pri terapevtskih odmerkih kvetiapina (glejte poglavje 4.8) in pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Kot pri drugih antipsihotikih je potrebna previdnost pri predpisovanju kvetiapina bolnikom z boleznimi srca in ožilja ali podaljšanim intervalom Q-T v družinski anamnezi. Previdnost je potrebna tudi pri predpisovanju kvetiapina z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval Q-Tc in pri sočasnem zdravljenju z drugimi nevroleptiki, še posebej pri starejših in bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala Q-T, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Odtegnitev

Po nadnem prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom je bil opisan pojav akutnih odtegnitvenih simptomov kot so nespečnost, slabost, glavobol, diareja, bruhanje, omotica in razdražljivost. Priporočljivo je, da se zdravljenje preneha postopoma, v obdobju najmanj enega do dveh tednov (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

Quepigal ni odobren za zdravljenje bolnikov s psihozo, povezano z demenco.

V randomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih so pri uporabi nekaterih atipičnih antipsihotikov pri bolnikih z demenco opazili približno 3-kratno povečanje tveganja za cerebrovaskularne neželene učinke. Mehanizem tega povečanja tveganja ni znan. Zvečanega tveganja ne moremo izključiti tudi za druge antipsihotike ali druge populacije bolnikov. Pri uporabi zdravila Quepigal pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap je potrebna previdnost.

V meta-analizi atipičnih antipsihotičnih zdravil so poročali, da obstaja pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, v primerjavi s placebom povečano tveganje za smrt. V dveh 10-tedenskih s placebom kontroliranih preskušanjih s kvetiapiinom pri enaki populaciji bolnikov (n = 710; povprečna starost: 83 let; območje: 56 do 99 let), je bila incidenca umrljivosti pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom 5,5 % napram 3,2 % pri skupini, ki je prejela placebo. V teh preskušanjih so bolniki umrli zaradi različnih vzrokov, ki so bili v skladu s pričakovanji za to populacijo. Ti podatki ne dokazujejo vzročne povezave med zdravljenjem s kvetiapiinom in smrtjo pri starejših bolnikih z demenco.

Disfagija

V povezavi s kvetiapiinom so poročali o disfagiji (glejte poglavje 4.8) in aspiraciji. Kvetiapiin je treba previdno uporabljati pri bolnikih s tveganjem za aspiracijsko pljučnico.

Venski tromboembolizem (VTE)

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o venskem tromboembolizmu (VTE – venous tromboembolism). Pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, so pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za VTE, zato je pred in med zdravljenjem z zdravilom Quepigal treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za VTE in uvesti preventivne ukrepe.

Laktoza

Tablete zdravila Quepigal vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati.

Ena od pomožnih snovi zdravila Quepigal 25 mg je oranžno FCF (E110), ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije.

Dodatne informacije

Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z divalproksom (natrijevim valproatom in valprojsko kislino) ali litijem pri zmernih do hudih maničnih epizodah so omejeni; vendar so bolniki kombinirano zdravljenje dobro prenašali (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatki kažejo aditivni učinek v 3. tednu zdravljenja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glede na primarne učinke kvetiapina na osrednji živčni sistem je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Quepigal v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili in alkoholom.

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je encim, ki je primarno odgovoren za presnovo kvetiapina v citokromalnem P450 metabolizmu. V preskušanju medsebojnega delovanja na zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba kvetiapina (v odmerku po 25 mg) s ketokonazolom, zaviralcem CYP 3A4, povzročila 5- do 8-kratno povečanje vrednosti AUC kvetiapina. Sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP 3A4 je zato kontraindicirana. Prav tako se ne priporoča jemanje kvetiapina skupaj s sokom grenivke.

V preskušanju s ponavljajočimi odmerki za oceno farmakokinetike kvetiapina, uporabljenega pred in med zdravljenjem s karbamazepinom (znanim induktorjem jetrnih encimov), je bil pri bolnikih, ki so hkrati prejeli karbamazepin, očistek kvetiapina značilno povečan. To povečanje očistka je povzročilo zmanjšanje sistemske izpostavljenosti kvetiapinu (izmerjeno z AUC) v povprečju na 13 % izpostavljenosti kvetiapinu v monoterapiji; opažen učinek je bil pri nekaterih bolnikih še večji. Posledica takšnega medsebojnega delovanja so lahko nižje plazemske koncentracije, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapinom. Sočasna uporaba kvetiapina in fenitoina (drugega induktorja mikrosomalnih encimov) je povzročila močno povečanje očistka kvetiapina, za približno 450 %. Zdravljenje s kvetiapinom se sme pri bolnikih, ki prejemajo katerega od induktorjev jetrnih encimov, uvesti le pod pogojem, da po zdravnikovi oceni koristi zdravljenja s kvetiapinom odtehtajo tveganje zaradi prenehanja zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba pri zdravljenju z induktorjem postopna in če je potrebno, se ta nadomesti z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom) (glejte tudi poglavje 4.4).

Farmakokinetika kvetiapina se pri sočasni uporabi antidepressiva imipramina (znanega zaviralca CYP 2D6) ali fluoksetina (znanega zaviralca CYP 3A4 in CYP 2D6) ni značilno spremenila.

Farmakokinetika kvetiapina se pri sočasni uporabi antipsihotika risperidona ali haloperidola ni značilno spremenila. Pri sočasni uporabi kvetiapina in tioridazina se očistek kvetiapina poveča za približno 70 %.

Farmakokinetika kvetiapina se pri sočasni uporabi s cimetidinom ni spremenila.

Farmakokinetika litija se pri sočasni uporabi s kvetiapihom ni spremenila.

Sočasno jemanje natrijevega valproata in kvetiapina ni spremenilo njune farmakokinetike v klinično pomembnem obsegu.

Formalna preskušanja medsebojnega delovanja z zdravili, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje bolezni srca in ožilja, niso bile izvedene.

Previdnost je potrebna, ko se kvetiapin uporablja sočasno z zdravili, za katera je znano, da povzročajo elektrolitsko neravnovesje ali podaljšanje intervala Q-T.

4.6 Nosečnost in dojenje

Varnost in učinkovitost kvetiapina med nosečnostjo pri ljudeh zaenkrat nista dokazani. Dosedanje raziskave na živalih niso pokazale škodljivih vplivov, niso pa preučevali možnih vplivov na oko ploda. Kvetiapin se zato sme uporabljati med nosečnostjo le, če koristi zdravljenja odtehtajo možna tveganja. Pri spremljanju izidov nosečnosti, med katerimi so matere prejemale kvetiapin, so pri novorojenčkih opazili simptome odtegnitve.

Stopnja izločanja kvetiapina v materino mleko ni znana. Ženskam, ki dojijo, zato v času zdravljenja z zdravilom Quepigal dojenje odsvetujemo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi primarnih učinkov na osrednji živčni sistem lahko kvetiapin vpliva na aktivnosti, ki zahtevajo mentalno pozornost. Bolnikom se zato odsvetuje upravljanje vozil in strojev, dokler ni znana njihova individualna dovzetnost za tovrstne učinke.

4.8 Neželene učinki

Neželene učinki kvetiapina, o katerih so najpogosteje poročali, so somnolenca, omotica, suha usta, blaga astenija, zaprtost, tahikardija, ortostatska hipotenzija in dispepsija.

Kot pri drugih antipsihotikih so tudi pri kvetiapinu poročali o povečanju telesne mase, sinkopi, malignem nevroleptičnem sindromu, levkopeniji, nevtropeniji in perifernem edemu.

Incidenca neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem s kvetiapihom, je v tabeli spodaj, navedena v skladu s formatom, ki ga priporoča Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III delovna skupina; 1995).

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena sledeče: zelo pogosti (>1/10), pogosti (>1/100, <1/10), občasni (>1/1000, <1/100, redki (>1/10.000, <1/1000), zelo redki (<1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: levkopenija¹
Občasni: eozinofilija, trombocitopenija
Neznana: nevtropenija¹

Bolezni imunskega sistema

Občasni: preobčutljivost
Zelo redki: anafilaktična reakcija⁶

Bolezni endokrinega sistema

Pogosti: hiperprolaktinemija¹⁶

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: povečan apetit
Zelo redki: sladkorna bolezen^{1, 5, 6}

Psihiatrične motnje

Pogosti: nenavadne sanje in nočne more

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: omotica^{4, 17}, somnolenca^{2, 17}, glavobol
Pogosti: sinkopa^{4, 17}, ekstrapiramidalni simptomi^{1, 13}, disartrija
Občasni: konvulzije¹, sindrom nemirnih nog, tardivna diskinezija^{1, 6}

Srčne bolezni

Pogosti: tahikardija⁴

Očesne bolezni

Pogosti: zamegljen vid

Žilne bolezni

Pogosti: ortostatska hipotenzija^{4, 17}

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: rinitis

Bolezni prebavil

Zelo pogosti: suha usta
Pogosti: zaprtost, dispepsija
Občasni: disfagija⁸

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: zlatenica⁶
Zelo redki: hepatitis⁶

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: angioedem⁶, Stevens-Johnsonov sindrom⁶

Motnje reprodukcije in dojk

Redki: priapizem, galaktoreja

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: odtegnitveni simptomi^{1, 10}

Pogosti: blaga astenija, periferni edem, razdražljivost

Redki: maligni nevroleptični sindrom¹

Preiskave

Zelo pogosti: zvišane vrednosti serumskih trigliceridov¹¹
zvišane vrednosti celokupnega holesterola (predvsem LDL holesterola)¹²,
znižane vrednosti HDL holesterola¹⁸, povečanje telesne mase⁹

Pogosti: zvišane vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST)³, zmanjšanje števila nevtrofilcev, zvišana koncentracija glukoze v krvi do ravni hiperglikemije⁷

Občasni: zvišane vrednosti γ -GT³, zmanjšanje števila trombocitov¹⁴, podaljšanje intervala Q-T^{1, 13, 19}

Redki: zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi¹⁵, venski tromboembolizem¹

- (1) Glejte poglavje 4.4.
- (2) Lahko se pojavi somnolenca, običajno v prvih dveh tednih zdravljenja, ki v nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Quepigal večinoma izzveni.
- (3) Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zdravilo Quepigal, so opazili asimptomatsko zvišanje vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST) ali γ -GT.
- (4) Kot drugi antipsihotiki z antagonistično alfa₁ adrenergično aktivnostjo, lahko zdravilo Quepigal, predvsem v začetnem obdobju zdravljenja in med titracijo odmerka, povzroči ortostatsko hipotenzijo, ki jo spremljajo omotica, tahikardija in pri nekaterih bolnikih sinkopa (glejte poglavje 4.4).
- (5) V zelo redkih primerih so poročali o poslabšanju že obstoječe sladkorne bolezni.
- (6) Izračuni pogostnosti teh neželenih učinkov temeljijo le na pomarketinških podatkih.
- (7) Vsaj enkrat določena koncentracija glukoze v krvi na tešče ≥ 7 mmol/l ali koncentracija glukoze v krvi po obroku ≥ 11.1 mmol/l.
- (8) Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so opazili le pri kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.
- (9) Na podlagi > 7 % povečanja telesne mase v primerjavi z izhodno vrednostjo. Pojavi se predvsem pri odraslih v prvih tednih zdravljenja.
- (10) V akutnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih monoterapije, kjer so ocenjevali simptome po prenehanju jemanja zdravila, so najpogosteje opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, slabost, glavobol, diarejo, bruhanje, omotico in razdražljivost. Incidenca teh reakcij se je značilno zmanjšala po enem tednu po prekinitvi zdravljenja.
- (11) Vsaj enkrat določena koncentracija trigliceridov ≥ 200 mg/dl (≥ 2.258 mmol/l) (bolniki stari ≥ 18 let) ali ≥ 150 mg/dl (≥ 1.694 mmol/l) (bolniki stari < 18 let).
- (12) Vsaj enkrat določena vrednost holesterola ≥ 240 mg/dl (≥ 6.2064 mmol/l) (bolniki stari ≥ 18 let) ali ≥ 200 mg/dl (≥ 5.172 mmol/l) (bolniki stari < 18 let). Zelo pogosto so opazili zvišanje vrednosti LDL holesterola ≥ 30 mg/dl (≥ 0.769 mmol/l). Srednja sprememba pri bolniki, ki so imeli zvišane vrednosti je bila 41 mg/dl (≥ 1.07 mmol/l).
- (13) Glejte besedilo spodaj.
- (14) Vsaj enkrat določeno število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$.

- (15) Zvišanje krvnih vrednosti kreatin–fosfokinaze, ki ni povezano z malignim nevroleptičnim sindromom, na podlagi poročil o neželenih učinkih iz kliničnih raziskav.
- (16) Vrednosti prolaktina (bolniki stari > 18 let): > 20 µg/l (> 869.56 pmol/l) moški; > 30 µg/l (> 1304.34 pmol/l) ženske ob kateremkoli času.
- (17) Lahko povzroči padce.
- (18) HDL holesterol: < 40 mg/dl (1.025 mmol/l) moški; < 50 mg/dl (1.282 mmol/l) ženske ob kateremkoli času.
- (19) Incidenca pacientov pri katerih je prišlo do premika QTc z < 450 ms na ≥ 450 ms s podaljšanjem za ≥ 30 ms. V kontroliranih kliničnih preskušanih kvetiapina s placebom je bila srednja sprememba in incidenca bolnikov pri katerih je prišlo do premika do klinično značilnih stopenj za kvetiapin in placebo primerljiva.

V povezavi z uporabo nevroleptikov so poročali o primerih podaljšanja intervala Q-T, ventrikularnih aritmijah, nenadnih nepojasnjenih smrti, zastoju srca in *torsade de pointes*, ki se smatrajo za učinke te skupine zdravil.

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanih pri shizofreniji in bipolarni maniji je bila skupna incidenca ekstrapiramidalnih simptomov podobna kot pri placebu (shizofrenija: 7.8 % pri kvetiapinu in 8.0 % pri placebu; bipolarna manija: 11.2 % pri kvetiapinu in 11.4 % pri placebu). V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanih pri bipolarni depresiji je bila skupna incidenca ekstrapiramidalnih simptomov 8.9 % pri kvetiapinu in 3.8 % pri placebu, toda incidenca posameznih neželenih dogodkov (npr. akatizije, ekstrapiramidnih motenj, tremorja, diskinezije, distonije, nemira, nehotnega mišičnega krčenja, psihomotorične hiperaktivnosti in togosti mišic) je bila na splošno nizka in v nobeni terapevtski skupini ni preseгла 4 %.

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z majhnim, od odmerka odvisnim znižanjem ravni ščitničnih hormonov, zlasti celokupnega T₄ in prostega T₄. Znižanje celokupnega in prostega T₄ je bilo največje v prvih dveh do štirih tednih zdravljenja s kvetiapiinom, a se med dolgotrajnim zdravljenjem ni nadalje zmanjševalo. Po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom so se, ne glede na trajanje zdravljenja, v skoraj vseh primerih vrednosti celokupnega in prostega T₄, vrnile v prvotno stanje. Manjša zmanjšanja skupnega T₃ in reverznega T₃ so opazili le pri višjih odmerkih. Ravni TBG so bile nespremenjene, prav tako na splošno niso opazili povratnega povečanja TSH, brez znakov, da bi kvetiapin povzročal klinično pomemben hipotiroidizem.

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

Zgoraj navedeni neželeni učinki zdravila pri odraslih se pojavljajo tudi pri otrocih in mladostnikih. Naslednja preglednica povzema neželene učinke zdravila, ki se pojavljajo pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) v višji kategoriji pogostnosti, kot pri odrasli populaciji ali neželene učinke zdravila, ki pri odrasli populaciji niso bili ugotovljeni.

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena sledeče: zelo pogosti (>1/10), pogosti (>1/100, <1/10), občasni (>1/1000, <1/100, redki (>1/10.000, <1/1000) in zelo redki (<1/10.000)

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti povečan apetit

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: ekstrapiramidalni simptomi³

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: razdražljivost⁴

Preiskave

Zelo pogosti: zvišanje prolaktina¹, povišanje krvnega tlaka²

- (1) Vrednosti prolaktina (bolniki stari < 18 let): > 20 µg/l (> 869.56 pmol/l) moški; > 26 µg/l (> 1130.428 pmol/l) ženske ob kateremkoli času. Pri manj kot 1 % bolnikov je bilo povečanje vrednosti prolaktina > 100 µg/l.
- (2) Na podlagi premika nad prag klinične pomembnosti (povzetem po »National Institute of Health criteria«) ali zvišanje sistoličnega > 20 mmHg ali diastoličnega krvnega tlaka > 10 mmHg ob kateremkoli času v dveh akutnih (3 – 6 tednov) s placebom kontroliranih raziskavah pri otrocih in mladostnikih.
- (3) Glejte poglavje 5.1.
- (4) Opomba: Pogostnost je enaka, kot je bila opažena pri odraslih, toda razdražljivost je lahko pri otrocih in mladostnikih v primerjavi z odraslimi povezana z drugačnimi kliničnimi posledicami.

4.9 Preveliko odmerjanje

O smrtnem izidu so poročali v kliničnem preskušanju po akutnem prevelikem odmerjanju 13,6 gramov, pa tudi v postmarketinških izkušnjah, celo pri tako nizkem odmerku, kot je npr. 6 gramov samega kvetiapina. Poročali pa so tudi o preživetju po akutnem prevelikem odmerjanju kvetiapina, tudi do 30 gramov. V postmarketinških izkušnjah so bila zelo redka poročila o prevelikem odmerjanju samega kvetiapina, ki bi povzročila smrt ali komo ali podaljšanje intervala Q-T.

Pri bolnikih z že obstoječo hudo boleznijo srca in ožilja je lahko tveganje za pojav učinkov prevelikega odmerjanja povečano (glejte poglavje 4.4).

Na splošno so se pojavili znaki in simptomi, ki so posledica močno povečanih znanih farmakoloških učinkov zdravila, to so dremavica in sedacija, tahikardija in hipotenzija.

Specifičnega antidota za kvetiapin ni. V primeru resnih znakov je treba upoštevati možnost, da je bolnik zaužil več različnih zdravil, zato se priporočajo postopki intenzivne oskrbe, ki vključuje vzpostavitev in vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti bolnika, zagotavljanje zadostne oksigenacije in ventilacije ter spremljanje in podporo delovanja srčno-žilnega sistema. Čeprav preprečevanja absorpcije pri prevelikem odmerjanju niso raziskali, je treba pretehtati možnost izpiranja želodca (po intubaciji, če je bolnik nezavesten) in dajanje aktivnega oglja z odvajalom.

Dokler bolnik ne okreva, je potrebno pozorno spremljanje in zdravniški nadzor.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki

ATC oznaka: N05A H04

Mehanizem delovanja

Kvetiapin je učinkovina z atipičnim antipsihotičnim delovanjem. Kvetiapin in aktivni plazemski presnovek pri človeku, norkvetiapin, imata učinek na vrsto različnih neurotransmiterskih receptorjev. Kvetiapin in norkvetiapin imata afiniteto za serotoninske (5HT₂) in dopaminske receptorje D₁ in D₂ v možganih. Ta kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje, z večjo selektivnostjo za 5HT₂ v primerjavi z receptoriji D₂, prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim in slabo izraženim ekstrapiramidalnim neželenim učinkom (EPS) kvetiapina v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Poleg tega ima norkvetiapin visoko afiniteto za noradrenalinski transportni protein (NET). Kvetiapin in norkvetiapin imata visoko afiniteto tudi za histaminske in adrenergične receptorje α_1 , nižjo afiniteto pa za adrenergične α_2 in serotoninske receptorje 5HT_{1A}. Kvetiapin nima posebne afinitete do holinergičnih muskarinskih ali benzodiazepinskih receptorjev.

Farmakodinamični učinki

Kvetiapin je učinkovit pri preskušanih antipsihotičnih aktivnosti, kot je pogojevano izogibanje. Prav tako zavira delovanje dopaminskih agonistov, kar je bilo izmerjeno vedenjsko ali elektrofiziološko, in povzroči zvišanje koncentracij presnovkov dopamina, nevrokemičnih pokazateljev blokade receptorjev D₂.

V predkliničnih preskusih, na podlagi katerih lahko napovemo ekstrapiramidalne neželene učinke (EPS), se kvetiapin razlikuje od standardnih antipsihotikov in ima atipični profil. Pri kronični uporabi kvetiapin ne povzroča supersenzitivnosti dopaminskih receptorjev D₂. V odmerkih, ki učinkovito zavirajo dopaminske D₂-receptorje, povzroča kvetiapin le šibko katalepsijo. Pri kronični uporabi deluje kvetiapin selektivno na limbični sistem, tako da zavira depolarizacijo mezolimbičnih, ne pa tudi nigrostriatnih dopaminskih nevronov. Pri akutni ali kronični uporabi kvetiapina pri s haloperidolom senzitiviranih ali nesenzitiviranih opicah kapucinkah kaže kvetiapin minimalno distonično aktivnost.

Klinična učinkovitost

V treh, s placebom kontroliranih kliničnih študijah, pri bolnikih s shizofrenijo, pri uporabi različnih odmerkov kvetiapina, med skupinami, ki so prejemale kvetiapin in skupinami, ki so prejemale placebo, ni bilo razlike v incidenci EPS ali sočasni uporabi antiholinergikov. V s placebom kontroliranem preskušanju, v katerem so vrednotili točno določene odmerke kvetiapina, v območju od 75 do 750 mg na dan, ni bilo dokazov o povečanju EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov.

V štirih, s placebom kontroliranih preskušanih, v katerih so vrednotili odmerke kvetiapina do 800 mg na dan za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod, od katerih so pri dveh raziskavah uporabili kvetiapin v monoterapiji, pri dveh pa v kombiniranem zdravljenju z litijem ali divalproksom (natrijevim valproatom in valprojsko kislino), ni bilo razlik v incidenci EPS ali sočasni uporabi antiholinergikov med skupinami, ki so prejemale kvetiapin in skupinami, ki so prejemale placebo.

V s placebom kontroliranih preskušanjih pri starejših bolnikih z psihozo, povezano z demenco, ni bila incidenca neželenih učinkov na srce in ožilje na 100 bolnikovih let nič višja v skupini bolnikov, zdravljenih s kvetiapiinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo.

V dveh preskušanjih samostojnega zdravljenja zmernih do hudih maničnih epizod s kvetiapiinom, se je ta pri zmanjševanju maničnih simptomov v 3. in 12. tednu izkazal kot bolj učinkovit od placeba. Podatkov iz dolgoročnih preskušanj, ki bi dokazovali učinkovitost kvetiapina pri preprečevanju nadaljnjih maničnih ali depresivnih epizod ni. Podatki o kvetiapiinu v kombinaciji z divalproksom (natrijevim valproatom in valprojsko kislino) ali litijem pri zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod v 3. in 6. tednu so omejeni; vseeno so kombinirano zdravljenje bolniki dobro prenašali. Podatki kažejo na aditivni učinek v 3 tednu. V drugem preskušanju aditivnega efekta v 6 tednu niso ugotovili.

Povprečni srednji odmerek kvetiapina v zadnjem tednu zdravljenja pri odzivnih bolnikih je bil približno 600 mg na dan. Pri približno 85 % odzivnih bolnikov je bil dnevni odmerek med 400 in 800 mg.

V štirih 8-tedenskih kliničnih študijah pri bolnikih z zmernimi do hudimi depresivnimi epizodami v okviru bipolarnе motnje I ali II, je bil kvetiapin IR v odmerkih 300 mg in 600 mg statistično značilno boljši od placeba pri relevantnih merilih izida: povprečnem izboljšanju MADRS in odzivu, opredeljenem kot izboljšanje celotnega seštevka MADRS za vsaj 50 % v primerjavi z izhodiščem. Velikost učinka se ni razlikovala med bolniki, ki so dobivali 300 mg kvetiapina IR, in tistimi, ki so dobivali odmerek 600 mg.

V nadaljevalni fazi dveh od teh študij je bilo dokazano, da je dolgotrajno zdravljenje bolnikov, ki so se odzvali na kvetiapin IR 300 mg ali 600 mg, učinkovito v primerjavi s placebom, kar zadeva simptome depresije, ne pa, kar zadeva simptome manije.

V dveh študijah preprečevanja recidivov so ocenjevali kvetiapin v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi epizodami razpoloženja. Kombinacija s kvetiapiinom je bila boljša, saj je čas do recidiva katerekoli motnje razpoloženja (manične, mešane ali depresivne) podaljšala bolj kot monoterapija s stabilizatorji razpoloženja. Kvetiapin so uporabljali dvakrat na dan v skupnem odmerku od 400 do 800 mg na dan, kot kombinirano terapijo z litijem ali valproatom.

V eni dolgoročni študiji (do 2 leti zdravljenja), ki je ocenjevala preprečevanje recidivov pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi razpoloženskimi epizodami, je bil kvetiapin pri bolnikih z bipolarno motnjo I superioren nad placebom, kar zadeva čas do recidiva kateregakoli razpoloženskega dogodka (maničnega, mešanega ali depresivnega). Število bolnikov z epizodo motnje razpoloženja je bilo 91 (22,5%) v skupini bolnikov, ki je prejela kvetiapin, 208 (51%) v skupini bolnikov, ki je prejela placebo in 95 (26,1%) v skupini, ki je prejela litij. Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje s kvetiapiinom, rezultati primerjave nadaljevalnega zdravljenja s kvetiapiinom in prehoda na litij kažejo, da prehod na litij ni povezan s podaljšanjem časa do naslednjega recidiva motnje razpoloženja.

V kliničnih preskušanjih so dokazali, da je kvetiapin učinkovit pri shizofreniji in maniji, če ga dajemo dvakrat na dan, čeprav je njegova farmakokinetična razpolovna doba približno 7 ur. To potrjujejo tudi podatki preskušanja s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), s

katero so ugotovili da kvetiapin zaseda receptorska mesta 5HT₂ in D₂ tudi do 12 ur. Varnost in učinkovitost dnevnih odmerkov, večjih od 800 mg, nista bili raziskani.

Dolgoročne učinkovitosti kvetiapina za preprečevanje ponovitev shizofrenije v slepih kliničnih preskušanjih niso potrdili. V odprtih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo je bil kvetiapin učinkovit pri vzdrževanju kliničnega izboljšanja v nadaljnjem zdravljenju pri bolnikih, ki so se že v začetku odzvali na zdravljenje, kar nakazuje učinkovitost dolgoročnega zdravljenja.

V s placebom kontroliranih preskušanjih zdravljenja s samim kvetiapinom, pri bolnikih z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1.5 \times 10^9/l$, je bila pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapinom, incidenca vsaj enkratnega pojava števila nevtrofilcev $< 1.5 \times 10^9/l$ 1,72 % v primerjavi z 0,73 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V vseh kliničnih preskušanjih (s placebom kontroliranih, odprtih, primerjanih z aktivnim zdravljenjem; pri bolnikih z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1.5 \times 10^9/l$) je bila incidenca vsaj enkratnega pojava števila nevtrofilcev $< 0.5 \times 10^9/l$ 0,21 % pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapinom, in 0 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Incidenca ≥ 0.5 do $< 1.0 \times 10^9/l$ pa je bila 0,75 % pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapinom, in 0,11 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

Varnost in učinkovitost kvetiapina so proučevali v 3-tedenskem, s placebom kontroliranim preskušanju zdravljenja manije (n = 284 bolnikov iz ZDA, starih od 10 do 17 let). Približno 45 % populacije bolnikov je imelo dodatno diagnozo ADHD. Poleg tega je bilo izvedeno 6-tedensko, s placebom kontrolirano preskušanje zdravljenja shizofrenije (n = 222 bolnikov starih od 13 do 17 let). V obeh preskušanjih so bili bolniki, z znano neodzivnostjo na kvetiapin, izločeni. Zdravljenje s kvetiapinom se je začelo z odmerkom 50 mg/dan, drugi dan je bil odmerek povečan na 100 mg/dan; nadalje so bili odmerki titrirani do ciljnega odmerka (manija 400 – 600 mg/dan; shizofrenija 400 – 800 mg/dan) s povečanjem odmerka po 100 mg/dan, dva ali trikrat dnevno.

V študiji zdravljenja manije je bila razlika v povprečni spremembi po metodi najmanjših kvadratov celotnega seštevka YMRS v primerjavi z izhodiščem (učinkovina minus placebo) – 5.21 za kvetiapin 400 mg/dan in -6.56 za kvetiapin 600 mg/dan. Delež odzivnih (YMRS izboljšanje ≥ 50 %) je bil 64 % za kvetiapin 400 mg/dan, 58 % pri 600 mg/dan in 37 % na strani placeba.

V študiji zdravljenja shizofrenije je bila razlika v povprečni spremembi po metodi najmanjših kvadratov celotnega seštevka PANSS (učinkovina minus placebo) – 8.16 za kvetiapin 400 mg/dan in -9.29 za kvetiapin 800 mg/dan. Ne nizki režim odmerjanja (400 mg/dan) niti visoki režim odmerjanja (800 mg/dan) kvetiapina ni pokazal boljših rezultatov v primerjavi s placebom, glede na odstotek bolnikov pri katerih je prišlo do odziva, definirane kot ≥ 30 % zmanjšanje glede na izhodiščni celotni seštevke PANSS. Tako pri maniji kot pri shizofreniji so višji odmerki rezultirali v številsko nižjih deležih odziva.

Podatki o vzdrževanju učinka ali preprečevanju ponovitve bolezni pri tej starostni skupini niso na voljo.

Dodatni podatki o varnosti so bili pridobljeni pri 26-tedenskem odprtemu podaljšanju akutnega preskušanja (n = 380 bolnikov), pri prilagojenih odmerkih kvetiapina od 400 do 800 mg/dan. Pri otrocih in mladostnikih so bila opisana zvišanja krvnega tlaka; večji apetit,

ekstrapiramidni simptomi in zvišanje prolaktina v serumu pa so bili pri otrocih in mladostnikih opisani pogosteje kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ekstrapiramidalni simptomi

V kratkotrajnem, s placebom kontroliranim monoterapevtskem preskušanju pri bolnikih mladostnikih (starih od 13 do 17 let) s shizofrenijo je bila skupna incidenca ekstrapiramidalnih simptomov 12.9 % pri kvetiapinu in 5.3 % pri placebo, toda incidenca posameznih neželenih dogodkov (npr. akatizije, tremorja, ekstrapiramidnih motenj, hipokinezije, nemira, psihomotorične hiperaktivnosti, togosti mišic, diskinezije) ni presegla 4.1 % v nobeni od zdravljenih skupin. V kratkotrajnem, s placebom kontroliranim monoterapevtskem preskušanju pri bolnikih otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) z bipolarno manijo je bila skupna incidenca ekstrapiramidalnih simptomov 3.6 % pri kvetiapinu in 1.1 % pri placebo. V dolgotrajnem odprtem preskušanju zdravljenja shizofrenije in bipolarni manije je bila skupna incidenca EPS, ki so se pojavili zaradi zdravljenja, 10 %.

Povečanje telesne mase

V kratko trajnih kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) se je 17 % bolnikom zdravljenih s kvetiapinom in 2.5 % bolnikom, ki so prejeli placebo telesna masa povečala za ≥ 7 %. Ob upoštevanju normalne rasti preko daljšega časovnega obdobja je bilo povečanje za vsaj 0.5 standardnega odklona od izhodiščne vrednosti indeksa telesne mase (BMI) upoštevano kot merilo klinično pomembne spremembe; 18.3 % bolnikov, zdravljenih s kvetiapinom vsaj zadnjih 26 tednov, je ustrezalo navedenim kriterijem.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih, kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih s shizofrenijo je bila incidenca s samomorom povezanih dogodkov 1.4 % (2/147) pri kvetiapinu in 1.3 % (1/75) pri placebo pri pacientih < 18 let starosti. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih z bipolarno manijo je bila incidenca s samomorom povezanih dogodkov 1.0 % (2/193) pri kvetiapinu in 0% (0/90) pri placebo, pri bolnikih < 18 let starih bolnikih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kvetiapin se po peroralnem jemanju dobro absorbira in obsežno presnavlja. Na biološko uporabnost kvetiapina jemanje s hrano nima pomembnega vpliva. Približno 83 % kvetiapina se veže na plazemske proteine. Najvišje molarne koncentracije aktivnega presnovka norkvetiapina v stacionarnem stanju dosežejo 35 % koncentracije, opažene pri kvetiapinu. Razpolovna časa eliminacije kvetiapina in norkvetiapina sta približno 7 oziroma 12 ur.

Farmakokinetiki kvetiapina in norkvetiapina sta v območju odobrenih odmerkov linearni. Kinetika kvetiapina pri moških in ženskah se ne razlikuje.

Pri starejših je srednji očistek kvetiapina približno za 30 do 50 % odstotkov manjši, kot pri odraslih, starih od 18 do 65 let.

Srednji plazemski očistek kvetiapina je bil pri osebah s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina, manjši od 30 ml/min/1,73 m²) zmanjšan za približno 25 %, vendar pa so individualne vrednosti očistka znotraj območja, ki velja za osebe z normalnim delovanjem ledvic. Manj kot 5 % povprečnega molarnega odmerka frakcije prostega kvetiapina in aktivnega plazemskega presnovka pri človeku, norkvetiapina, se izloči z urinom.

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih, pri čemer se po vnosu radioaktivno označenega kvetiapina manj kot 5 % matične učinkovine izloči z urinom ali blatom, v obliki nespremenjenega, učinkovini podobnega materiala. Približno 73 % radioaktivnosti se je izločilo z urinom in 21 % z blatom. Srednji plazemski očistek kvetiapina se pri osebah z znano okvaro jeter (stabilna alkoholna ciroza) zmanjša za približno 25 %. Ker se kvetiapin obsežno presnavlja v jetrih, se v populaciji z okvarjenim delovanjem jeter pričakuje zvišanje njegovih plazemskih koncentracij. Pri teh bolnikih bo morda potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

V *in vitro* raziskavah so ugotovili, da je za presnovo kvetiapina, ki poteka preko citokroma P450, primarno odgovoren encim CYP 3A4. Norkvetiapin primarno nastaja in se izloča preko CYP 3A4.

Za kvetiapin in za več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapinom) so ugotovili, da so šibki *in vitro* zaviralci aktivnosti človeškega citokroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4. *In vitro* inhibicijo CYP so opazili le pri koncentracijah, ki so bile 5 do 50 krat višje od ugotovljenih pri odmerjanju pri ljudeh, v območju 300 do 800 mg na dan. Dobljeni rezultati *in vitro* raziskav kažejo, da je malo verjetno, da bi sočasno dajanje kvetiapina z drugimi zdravili klinično pomembno zaviralo presnovo drugega zdravila, ki poteka preko citokroma P450. Preskušanja na živalih kažejo, da kvetiapin lahko inducira encime citokroma P450. Vendar pa v specifičnem preskušanju medsebojnega delovanja pri psihotičnih bolnikih po dajanju kvetiapina niso ugotovili povečanja aktivnosti citokroma P450.

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

Farmakokinetični podatki so bili zbrani pri 9 otrocih starih od 10 do 12 let in 12 mladostnikih, ki so bili v stacionarni fazi zdravljenja s 400 mg kvetiapina dvakrat na dan. V stacionarnem stanju so bile glede na odmerek normirane plazemske vrednosti glavne učinkovine, kvetiapina, pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) na splošno podobne kot pri odraslih, čeprav je C_{max} pri otrocih dosegel zgornji rob območja opazovanega pri odraslih. AUC in C_{mac} aktivnega presnovka, norkvetiapina, so bile višje za približno 62 % in 49 % pri otroci (starih od 10 do 12 let), oziroma 28 % in 14 % pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) v primerjavi z odraslimi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V številnih *in vitro* in *in vivo* preskušanjih genotoksičnosti ni bilo dokazov o genotoksičnosti kvetiapina. Pri laboratorijskih živalih so pri klinično pomembni stopnji izpostavljenosti ugotovili naslednje nepravilnosti, ki pa v dolgoročnih kliničnih raziskavah še niso bile potrjene:

Pri podganah so opazili nalaganje pigmenta v žlezi ščitnici, pri makakih (opicah cynomolgus) so opazili hipertrofijo folikularnih celic ščitnice, znižanje plazemskih vrednosti T₃, znižanje koncentracije hemoglobina in zmanjšanje števila rdečih in belih krvničk; pri psih pa motnost leče in katarakto.

Ob upoštevanju teh ugotovitev je treba pri zdravljenju s kvetiapiinom pretehtati koristi napram tveganju za varnost bolnika.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

hipromeloza 2910
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
laktoza monohidrat
koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza pH 102
smukec
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga:

25 mg:

rdeči in rumeni železov oksid (E172)
hipromeloza 2910 (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
oranžno FCF (E110)

100 mg:

rumeni železov oksid (E172)
hipromeloza 2910 (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400

150 mg:

rumeni železov oksid (E172)
hipromeloza 2910 (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
hidroksiopropilceluloza (E463)
smukec

200 in 300 mg:

hidroksiopropilceluloza (E463)
hipromeloza 2910 (E464)
smukec
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Neprozoren pretisni omot iz PVC/aluminija.

Velikosti pakiranja:

- 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg in 300 mg:

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 in 240 tablet (v pretisnem omotu po 10 filmsko obloženih tablet)

- 4-dnevno začetno pakiranje

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Galex, d.d.

Tišinska ulica 29g

9000 Murska Sobota

Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

25 mg: škatla s 60 filmsko obloženimi tabletami (6 x 10 tablet v pretisnem omotu) 5363-I-185/09

100 mg: škatla s 60 filmsko obloženimi tabletami (6 x 10 tablet v pretisnem omotu) 5363-I-186/09

150 mg: škatla s 60 filmsko obloženimi tabletami (6 x 10 tablet v pretisnem omotu) 5363-I-187/09

200 mg: škatla s 60 filmsko obloženimi tabletami (6 x 10 tablet v pretisnem omotu) 5363-I-188/09

300 mg: škatla s 60 filmsko obloženimi tabletami (6 x 10 tablet v pretisnem omotu) 5363-I-189/09

4-dnevno začetno pakiranje: škatla z 10 filmsko obloženimi tabletami 5363-I-190/09

9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

06.02.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10.09.2010