

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kvetiapin Fair Med 25 mg filmsko obložene tablete
Kvetiapin Fair Med 100 mg filmsko obložene tablete
Kvetiapin Fair Med 200 mg filmsko obložene tablete
Kvetiapin Fair Med 300 mg filmsko obložene tablete
Kvetiapin Fair Med 25 mg + 100 mg + 200 mg filmsko obložene tablete (začetno pakiranje)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kvetiapin Fair Med 25 mg vsebuje 25 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožne snovi z znanim učinkom: 7,00 mg laktoze monohidrat in 0,003 mg barvila sončno rumeno FCF (E110)

Kvetiapin Fair Med 100 mg vsebuje 100 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožne snovi z znanim učinkom: 28,00 mg laktoze monohidrat

Kvetiapin Fair Med 200 mg vsebuje 200 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožne snovi z znanim učinkom: 56,00 mg laktoze monohidrat

Kvetiapin Fair Med 300 mg vsebuje 300 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožne snovi z znanim učinkom: 84,00 mg laktoze monohidrat

Kvetiapin Fair Med začetno pakiranje vsebuje 6 tablete s 25 mg, 3 tablete s 100 mg in 1 tableto z 200 mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Kvetiapin Fair Med 25 mg tablete so okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete breskove barve s približnim premerom 5,7 mm.

Kvetiapin Fair Med 100 mg tablete so okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete rumene barve z razdelilno zarezo na eni strani in približnim premerom 9,1 mm.

Kvetiapin Fair Med 200 mg tablete so okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete bele barve z razdelilno zarezo na eni strani in približnim premerom 12,1 mm.

Kvetiapin Fair Med 300 mg tablete so podolgovate, bikonveksne filmsko obložene tablete bele barve z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta je debeline približno 7 mm, dolžine 19 mm ter širine 9 mm.

100 mg, 200 mg in 300 mg tablete lahko razdelimo na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kvetiapin Fair Med je indicirano za:

- zdravljenje shizofrenije.
- zdravljenje bipolarnе motnje:
 - za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji
 - za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji
 - za preprečevanje ponavljanja epizod manije ali depresije pri bolnikih z bipolarno motnjo, ki so se predhodno odzvali na zdravljenje s kvetiapihom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za vsako indikacijo obstajajo različni režimi odmerjanja. Zato je treba zagotoviti, da bolniki dobijo jasne informacije o ustreznem odmerjanju za njihovo bolezen.

Zdravilo Kvetiapin Fair Med se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Odrasli:

Za zdravljenje shizofrenije

Za zdravljenje shizofrenije je treba zdravilo Kvetiapin Fair Med dati 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).

Po četrtem dnevu zdravljenja odmerek titriramo, tako da dosežemo običajno učinkovit odmerek, ki je 300 do 450 mg na dan. Glede na klinično odzivnost na zdravljenje in posameznikovo prenašanje zdravila lahko odmerek prilagajamo v območju od 150 do 750 mg na dan.

Za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji

Za zdravljenje maničnih epizod, ki so povezane z bipolarno motnjo, je treba zdravilo Kvetiapin Fair Med jemati 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 odmerka do 800 mg na dan do 6. dneva mora biti postopno, povečanje odmerka naj ne bo večje kot 200 mg na dan. Glede na klinično odzivnost na zdravljenje in posameznikovo prenašanje zdravila lahko odmerek prilagajamo v območju od 200 do 800 mg na dan. Običajno učinkovit odmerek je med 400 do 800 mg na dan.

Za zdravljenje depresivnih epizod pri bipolarni motnji

Zdravilo Kvetiapin Fair Med je treba dati enkrat dnevno pred spanjem. Skupni dnevni odmerki prve štiri dni zdravljenja so 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan).

Priporočeni 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, ki so prejeli odmerek 300 mg (glejte poglavje 5.1). Posameznim bolnikom lahko koristi odmerek 600 mg. Odmerke večje od 300 mg lahko uvede zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bipolarnе motnje. Klinične raziskave so pokazale, da lahko pri posameznih bolnikih, če nas skrbi toleranca, razmislimo o znižanju odmerka na minimalno 200 mg.

Za preprečevanje recidiva bipolarnе motnje

Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje bipolarnе motnje s kvetiapihom, je priporočljivo za preprečevanje recidivov maničnih, mešanih ali depresivnih epizod bipolarnе motnje zdravljenje

nadaljevati z enakim odmerkom. Odmerek je mogoče prilagoditi glede na klinični odziv in prenašanje posameznega bolnika v razponu od 300 do 800 mg na dan dvakrat dnevno. Pomembno je, da za vzdrževalno zdravljenje uporabimo najnižji še učinkovit odmerek zdravila.

Starejši:

Tako kot druge antipsihotike, moramo tudi zdravilo Kvetiapin Fair Med pri starejših bolnikih uporabljati previdno, predvsem v začetnem obdobju odmerjanja zdravila. Hitrost povečevanja odmerka mora biti manjša in dnevni terapevtski odmerek nižji kot pri mlajših bolnikih, odvisno od klinične odzivnosti na 49 zdravljenje in posameznikovega prenašanja zdravila. V primerjavi z mlajšimi bolniki je srednji plazemski očistek kvetiapina pri starejših zmanjšan za 30 do 50 %.

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

Pediatrična populacija

Zdravila Kvetiapin Fair Med ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni podatkov, ki bi podpirali njegovo uporabo pri tej starostni skupini. Ugotovitve s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj so predstavljene v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2.

Okvara ledvic:

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter:

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z znano okvaro jeter je zato treba zdravilo Kvetiapin Fair Med uporabljati previdno, še posebej v začetnem obdobju zdravljenja. Pri bolnikih z okvaro jeter je treba zdravljenje začeti s 25 mg na dan. Odmerek je mogoče povečevati za 25 do 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, odvisno od bolnikovega individualnega kliničnega odziva in prenašanja zdravila.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kontradicirana je sočasna uporaba z zaviralci citokroma P450 3A4, kot so zaviralci proteaz HIV, protiglivična zdravila iz skupine azolov, eritromicin, klaritromicin in nefazodon (glejte tudi poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker ima zdravilo Kvetiapin Fair Med več indikacij, je treba njegov varnostni profil upoštevati glede na diagnozo posameznega bolnika in uporabljeni odmerek.

Pediatrična populacija

Kvetiapina ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni podatkov, ki bi podpirali njegovo uporabo pri tej starostni skupini. Klinična preskušanja s kvetiapiinom so pokazala, da so poleg znanih varnostnih značilnosti, ugotovljenih pri odraslih (glejte poglavje 4.8), nekateri neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih pogostejši kot pri odraslih (povečan apetit, zvišanje vrednosti prolaktina v serumu, bruhanje, rinitis in sinkopa), ali pa imajo lahko za otroke in mladostnike drugačne implikacije (ekstrapiramidni simptomi in razdražljivost). Pojavil pa se je tudi neželen učinek, ki pred tem ni bil zabeležen v študijah pri odraslih (zvišan krvni tlak). Pri otrocih in mladostnikih so opazili tudi spremembe v testih delovanja ščitnice.

Poleg tega, dolgoročne varnostne posledice zdravljenja s kvetiapiinom za rast in dozorevanje niso raziskane, če zdravljenje traja več kot 26 tednov. Dolgoročne posledice za kognitivni in vedenjski razvoj niso znane.

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih zdravljenja shizofrenije, bipolarni manije in bipolarni depresije pri otrocih in mladostnikih, je kvetiapiin spremljala večja pogostnost ekstrapiramidnih simptomov (EPS) kot placebo (glejte poglavje 4.8).

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje:

Depresija pri bipolarni motnji je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanje in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do znatnega umika bolezni. 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.

Poleg tega morajo zdravniki zaradi znanih dejavnikov tveganja pri bolezni, ki jo zdravijo upoštevati možno tveganje s samomorom povezanih dogodkov., po nenadni prekinitvi zdravljenja s kvetiapiinom

Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje kvetiapiin. Poleg tega so te motnje lahko komorbidna stanja hudih obdobjih depresije. Zato je treba pri zdravljenju drugih psihiatričnih motenj upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju hudih obdobjih depresije.

Znano je, da je tveganje za pojav samomorilnih misli oz. za poskus samomora večje pri bolnikih z anamnezo dogodkov, povezanih s samomorom, in bolnikih, pri katerih je pred začetkom zdravljenja v veliki meri prisotno samomorilno razmišljanje. Takšne bolnike je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Meta-analiza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj zdravljenja z antidepresivi pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in njihove skrbnike) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, samomorilno vedenje ali razmišljanje in na neobičajne vedenjske spremembe. Če se pojavijo takšni simptomi, se morajo bolniki nemudoma posvetovati z zdravnikom.

V kratkotrajnejših s placebom primerjanih kliničnih študijah bolnikov z epizodami velike depresije pri bipolarni motnji so ugotovili večje tveganje s samomorom povezanih dogodkov pri mladih odraslih bolnikih (mlajših od 25 let), ki so prejeli kvetiapiin (3,0 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (0 %).

Presnovno tveganje

Glede na ugotovljeno tveganje za poslabšanje presnovnega stanja, vključno s spremembami telesne mase, glukoze v krvi (glejte Hiperglikemija) in maščob v krvi, ki so ga opazili v kliničnih študijah, je treba bolnikove presnovne parametre oceniti ob uvedbi zdravljenja, njihove spremembe pa redno kontrolirati ves čas zdravljenja. Poslabšanje teh parametrov je treba obravnavati, kot je klinično ustrezno (glejte tudi poglavje 4.8).

Ekstrapiramidni simptomi:

V s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih je bil kvetiapin med zdravljenjem hudih obdobjih depresije pri bolnikih z bipolarno motnjo povezan z večjo pogostnostjo ekstrapiramidnih simptomov (EPS) v primerjavi s placebom (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Uporabo kvetiapina je spremljal pojav akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali mučen nemir ter potreba po gibanju, ki ju pogosto spremlja nezmožnost sedenja ali stanja pri miru. Pojav akatizije je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, katerim se pojavijo ti simptomi, lahko povečanje odmerka škoduje.

Zapoznala diskinezija:

Če se pojavijo znaki in simptomi zapoznele diskinezije, je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prenehanju uporabe kvetiapina. Simptomi zapoznele diskinezije se po prenehanju zdravljenja lahko poslabšajo ali celo prvič pojavijo (glejte poglavje 4.8).

Somnolenca in omotica:

Pri zdravljenju s kvetiapihom so opazili somnolenco in sorodne simptome, npr. sedacijo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih zdravljenja bolnikov z bipolarno depresijo so se ponavadi pojavili v prvih 3 dneh zdravljenja in so bili pretežno blagi do zmerni. Bolniki, pri katerih se pojavi huda somnolenca, lahko potrebujejo pogostejše preglede vsaj 2 tedna od pojava somnolence, ali dokler se simptomi ne izboljšajo; mogoče bo treba razmisliti o prenehanju zdravljenja.

Ortostatska hipotenzija

Pri zdravljenju s kvetiapihom so opazili ortostatsko hipotenzijo in spremljajočo omotico (glejte poglavje 4.8), ki se tako kot somnolenca ponavadi pojavita med uvodnim obdobjem prilagajanja odmerka. To lahko privede do pogostejših naključnih poškodb (padci), zlasti pri starejših bolnikih. Zato je treba bolnikom svetovati, naj bodo previdni, dokler ne spoznajo možnih učinkov zdravila.

Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi, možgansko-žilnimi boleznimi in drugimi stanji, pri katerih lahko pride do hipotenzije. Če se pojavi ortostatska hipotenzija, pride v poštev zmanjšanje odmerka ali postopnejše titriranje, zlasti pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi.

Konvulzije

V kontroliranih kliničnih preskušanjih se incidenca konvulzij med prejemniki kvetiapina in placeba ni razlikovala. Podatki o incidenci konvulzij pri bolnikih z anamnezo konvulzivnih motenj niso na voljo. Tako kot pri drugih antipsihotikih je priporočljiva previdnost pri zdravljenju bolnikov z anamnezo konvulzij (glejte poglavje 4.8).

Nevroleptični maligni sindrom:

Pojav nevroleptičnega malignega sindroma povezujejo z uporabo antipsihotikov, vključno s kvetiapihom (glejte poglavje 4.8). Med kliničnimi znaki sindroma so hipertermija, spremenjeno duševno stanje, mišična togost, nestabilnost avtonomnega živčnega sistema in zvišanje vrednosti kreatin-fosfokinaze. Če se pojavijo znaki nevroleptičnega malignega sindroma, moramo zdravljenje s kvetiapihom prekiniti in uvesti ustrezne ukrepe.

Huda nevtropenija in agranulocitoza:

V kliničnih preskušanjih s kvetiapihom so poročali o hudi nevtropeniji (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$). Večina primerov hude nevtropenije se je pojavila v nekaj mesecih po začetku zdravljenja s kvetiapihom. Očitne povezanosti z odmerkom ni bilo. V obdobju po prihodu zdravila na trg so se nekateri primeri končali s smrtjo. Med možnimi dejavniki tveganja za nevtropenijo sta že prisotno manjše število belih krvnih celic in predhodna, z zdravili povzročena nevtropenija. Vendar pa so se

nekateri primeri pojavili tudi pri bolnikih brez obstoječih dejavnikov tveganja.. Pri bolnikih s številom nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$ je treba prenehati z zdravljenjem s kvetiapiinom. Bolnike je potrebno spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter pri njih spremljati število nevtrofilcev (dokler ne preseže $1,5 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 5.1).

Na nevtropenijo je treba pomisliti pri bolnikih, ki imajo okužbo ali zvišano telesno temperaturo, zlasti če nimajo očitnih predispozicijskih dejavnikov; nevtropenijo je treba obravnavati, kot je klinično primerno.

Bolnikom je treba naročiti, da morajo nemudoma obvestiti zdravnika, če se jim kadar koli med zdravljenjem z zdravilom Kvetiapin Fair Med pojavijo znaki ali simptomi, ki bi lahko bili posledica agranulocitoze ali okužbe (npr. zvišana telesna temperatura, šibkost, letargija ali vnetje žrela). Takšnim bolnikom je treba takoj določiti število belih krvnih celic in absolutno število nevtrofilcev, zlasti če nimajo predispozicijskih dejavnikov.

Medsebojna delovanja:

Glejte tudi poglavje 4.5.

Sočasna uporaba kvetiapina z močnim induktorjem jetrnih encimov, kot sta karbamazepin ali fenitoin, bistveno zmanjša koncentracijo kvetiapina v plazmi, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapiinom. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, lahko zdravljenje s kvetiapiinom uvedemo le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapiinom večje kot tveganja pri prekinitvi zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov.. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna, in če je treba, lahko induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom).

Telesna masa:

Pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, so poročali o povečanju telesne mase. Zato je te bolnike treba spremljati in jim nuditi klinično primerno zdravljenje, v skladu z uporabljanimi smernicami za antipsihotike (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Hiperglikemija:

Redko so poročali o hiperglikemiji in/ali pojavi ali poslabšanju sladkorne bolezni, občasno povezani s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih so ugotovili predhodno povečanje telesne mase, kar bi lahko bil predispozicijski dejavnik. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje v skladu z uporabljanimi smernicami za antipsihotike. Bolnike, ki prejemajo katerikoli antipsihotik, vključno s kvetiapiinom, je treba spremljati glede znakov in simptomov hiperglikemije (npr. polidipsije, poliurije, polifagije in šibkosti), bolnike, ki imajo sladkorno bolezen ali dejavnike tveganja zanjo pa redno kontrolirati, da bi odkrili poslabšanje urejenosti glukoze. Redno je treba kontrolirati telesno maso.

Lipidi:

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom so opazili porast vrednosti trigliceridov, LDL in celokupnega holesterola ter znižanje vrednosti HDL holesterola (glejte poglavje 4.8). Spremembe ravni lipidov naj bodo ustrezno zdravljene glede na klinično sliko.

Podaljšanje intervala QT:

Kvetiapin v kliničnih preskušanjih in med uporabo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila ni bil povezan z dolgotrajnim podaljšanjem absolutnih intervalov QT. V obdobju po prihodu zdravila na trg so ugotovili podaljšanje intervala QT pri terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 4.8) in pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Tako kot velja za druga

antipsihotična zdravila, je potrebna previdnost pri predpisovanju kvetiapina bolnikom s srčno-žilnimi boleznimi ali podaljšanjem intervala QT v družinski anamnezi. Obenem je potrebna previdnost, kadar kvetiapin predpišete sočasno z zdravili, ki podaljšujejo interval QT ali hkrati z drugimi nevroleptiki, zlasti pri starejših in pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Kardiomiopatija in miokarditis

V kliničnih preskušanjih in med obdobjem po prihodu zdravila na trg so poročali o kardiomiopatiji in miokarditisu, a vzročna povezanost s kvetiapihom ni bila ugotovljena. Pri bolnikih s sumom na kardiomiopatijo ali miokarditis je treba zdravljenje s kvetiapihom ponovno pretehtati.

Odtegnitev:

Akutni odtegnitveni simptomi kot so nespečnost, slabost, glavobol, diareja, bruhanje, omotica in razdražljivost so bili opisani po nenadnem prenehanju zdravljenja s kvetiapihom. Priporočeno je postopno prenehanje zdravljenja v obdobju enega do dveh tednov (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco:

Kvetiapin ni odobren za zdravljenje psihoze, povezane z demenco.

V randomiziranih, s placebom primerjanih preskušanjih so pri skupini bolnikov z demenco ob uporabi nekaterih atipičnih antipsihotikov zabeležili približno 3-kratno povečanje tveganja za možgansko-žilne neželene učinke. Mehanizem tega povečanega tveganja ni znan. Povečanega tveganja ni mogoče izključiti pri uporabi drugih antipsihotikov ali pri drugih skupinah bolnikov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap je treba kvetiapin uporabljati previdno.

V meta-analizi atipičnih antipsihotikov so poročali, da imajo starejši bolniki, ki imajo s psihozo povezano demenco, povečano tveganje za smrt v primerjavi z uporabo placeba. Toda v dveh 10-tedenskih s placebom primerjanih študijah s kvetiapihom pri isti skupini bolnikov (n = 710, povprečna starost 83 let, razpon 56-99 let) je bila incidenca umrljivosti med prejemniki kvetiapina 5,5 % in v skupini s placebom 3,2 %. Bolniki v teh preskušanjih so umrli zaradi različnih vzrokov, ki so bili v skladu s pričakovanji za to skupino bolnikov. Ti podatki ne dokazujejo vzročne povezave med zdravljenjem s kvetiapihom in smrtjo pri starejših bolnikih z demenco.

Disfagija:

Pri uporabi kvetiapina je bila zabeležena disfagija (glejte poglavje 4.8). Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za aspiracijsko pljučnico.

Zaprto in zapora črevesa

Zaprto predstavlja dejavnik tveganja za zaporo črevesa. Med uporabo kvetiapina sta bili opisani zaprtost in zapora črevesa (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki). To vključuje smrtne primere pri bolnikih z večjim tveganjem za zaporo črevesa, vključno s tistimi, ki sočasno prejemajo več zdravil, ki zmanjšujejo motiliteto črevesa; ti bolniki lahko navajajo simptome zaprtosti ali pa ne. Bolnike z zaporo črevesa/ileusom je treba obravnavati s skrbnim nadzorom in nujnim zdravljenjem.

Venska Tromboembolija (VTE):

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o primerih venske tromboembolije. Ker so pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo, je treba opredeliti vse dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo pred in med zdravljenjem s kvetiapihom, ter izvajati ustrezne preventivne ukrepe.

Pankreatitis

O pankreatitisu so poročali v kliničnih raziskavah in v obdobju po prihodu zdravila na trg. Dejavniki tveganja niso bili vzročno povezani v vseh poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg, vendar so bili pri mnogih bolnikih prisotni dejavniki, za katere je znano, da so povezani s pankreatitisom, npr. zvišanje trigliceridov (glejte poglavje 4.4), žolčni kamni in uživanje alkohola.

Dodatne informacije:

Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z valproatom ali litijem pri zdravljenju epizod zmerne do hude manije so omejeni;; kombinirano zdravljenje pa so bolniki dobro prenašali (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatki so pokazali aditiven učinek v tretjem tednu.

Laktoza

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

Ena od sestavin zdravila Kvetiapin Fair Med 25 mg je barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glede na primarne učinke kvetiapina na osrednji živčni sistem moramo biti previdni pri uporabi kvetiapina v kombinaciji z drugimi zdravili s centralnim delovanjem in pitjem alkohola.

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je encim, ki je primarno odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. V študiji medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba kvetiapina (v odmerku 25 mg) z zaviralcem CYP3A4 ketokonazolom povzročila 5- do 8-kratno povečanje AUC kvetiapina. Glede na to je sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP3A4 kontraindicirana. Prav tako ni priporočljivo pitje grenivkega soka, med zdravljenjem s kvetiapihom.

V preskušanju z večkratnimi odmerki, ki so ga izvajali za oceno farmakokinetike kvetiapina, ki so ga bolniki prejemali pred in med zdravljenjem s karbamazepinom (znanim induktorjem jetrnih encimov), je sočasna uporaba karbamazepina pomembno povečala očistek kvetiapina. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapihu (merjeno z AUC) na povprečno 13 % izpostavljenosti pri uporabi samega kvetiapina; pri nekaterih bolnikih pa je bil zabeležen večji učinek. Zaradi tega medsebojnega delovanja se lahko koncentracija v plazmi zmanjša, to pa lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapihom. Sočasna uporaba kvetiapina in fenitoina (drugega induktorja mikrosomalnih encimov) je močno povečala očistek kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki dobivajo induktor jetrnih encimov, naj bi zdravljenje s kvetiapihom uvedli le, če koristi terapije s kvetiapihom po presoji zdravnika presežejo tveganja zaradi opustitve induktorja jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsako spreminjanje odmerka induktorja postopno; če je potrebno, ga je treba nadomestiti z neinduktorjem (npr. natrijevim valproatom) (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba antidepresivov imipramina (znan zaviralec CYP 2D6) ali fluoksetina (znan zaviralec CYP 3A4 in CYP 2D6) ni pomembno spremenila farmakokinetike kvetiapina.

Sočasna uporaba antipsihotikov risperidona ali haloperidola ni bistveno spremenila farmakokinetike kvetiapina. Sočasna uporaba kvetiapina in tioridazina je povečala očistek kvetiapina za približno 70 %.

Farmakokinetika kvetiapina se po sočasni uporabi s cimetidinom ni spremenila.

Farmakokinetika litija se med sočasno uporabo s kvetiapihom ni spremenila.

V 6-tedenski randomizirani študiji litija in zdravila Kvetiapin Fair Med SRv primerjavi s placebom in zdravilom Kvetiapin Fair Med SR, pri odraslih bolnikih z akutno manijo, so v skupini z dodatkom litija opazili večjo incidenco ekstrapiramidnih povezanih dogodkov (zlasti tremorja), zaspanosti in povečanja telesne mase kot v skupini z dodatkom placeba (glejte poglavje 5.1).

Farmakokinetika natrijevega valproata in kvetiapina se pri sočasni uporabi ni klinično pomembno spremenila. Retrospektivna študija uporabe valproata, kvetiapina, ali njune kombinacije, pri otrocih in mladostnikih, je pokazala večjo pogostnost pojava levkopenije in nevtropenije pri skupini, ki je prejela kombinacijo teh zdravil kot pri skupinah, ki sta prejemale monoterapijo.

Formalnih študij medsebojnega delovanja s pogosto uporabljanimi srčno-žilnimi zdravili niso izvajali.

Potrebna je previdnost, kadar je kvetiapin uporabljen sočasno z zdravili, za katere je znano, da povzročijo elektrolitsko neravnovesje ali podaljšajo QT interval.

Pri bolnikih, ki so jemali kvetiapin, so poročali o lažno pozitivnih rezultatih encimskih imunotestov za metadon in triciklične antidepresive. Priporočljiva je potrditev dvomljivih rezultatov presejalnih imunotestov z ustrezno kromatografsko tehniko.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Prvo trimesečje

Zmeren obseg objavljenih podatkov o izpostavljenih nosečnostih (med 300-1000 izidov nosečnosti), vključno s posameznimi poročili in nekaj opazovalnimi študijami, ne kaže povečanega tveganja za pojav malformacij zaradi zdravljenja. Kljub temu dokončnega sklepa, na podlagi vseh podatkov, ki so na voljo, ni mogoče narediti. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).. Kvetiapin se sme med nosečnostjo zato uporabljati le, če koristi zdravljenja upravičujejo možna tveganja.

Tretje trimesečje

Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom, vključno s kvetiapihom, se lahko pojavijo neželeni učinki, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, ki se lahko razlikujejo glede na resnost in trajanje po porodu.. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni krizi in motnjah hranjenja. Zato je treba novorojenčke skrbno spremljati.

Dojenje

Na podlagi zelo omejenih podatkov iz objavljenih poročil o izločanju kvetiapina v materino mleko pri človeku kaže, da je izločanje kvetiapina v terapevtskih odmerkih nekonsistentno. Zaradi pomanjkanja zanesljivih podatkov se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja bodisi za

prenehanje zdravljenja z zdravilom Kvetiapin Fair Med, upošteva je koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Učinki kvetiapina na plodnost pri človeku niso ugotovljeni. Pri podganah so ugotovili učinke, povezane z zvišanjem prolaktina, vendar ti niso neposredno relevantni za človeka (glejte poglavje 5.3, Predklinični podatki).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ker kvetiapin deluje v prvi vrsti na osrednje živčevje, lahko vpliva na dejavnosti, ki zahtevajo pozornost. Bolnikom je treba zato svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, dokler ni znana njihova individualna dovzetnost za ta učinek.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše opisani neželeni učinki med uporabo kvetiapina ($\geq 10\%$) so somnolenca, omotica, glavobol, suha usta, odtegnitveni simptomi, zvišanje koncentracije trigliceridov v serumu, zvišanje koncentracije celokupnega holesterola (predvsem LDL holesterola), znižanje koncentracije HDL holesterola, povečanje telesne mase, znižanje hemoglobina in ekstrapiramidni simptomi.

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov, povezanih z uporabo kvetiapina, je navedena v spodnji preglednici (Preglednica 1) v skladu z obliko, ki jo priporoča *Council for International Organizations of Medical Sciences* (Delovna skupina CIOMS III, 1995).

Preglednica 1 Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem s kvetiapihom

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot sledi: zelo pogosti ($> 1/10$), pogosti ($> 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($> 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($> 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	znižan hemoglobin ²	levkopenija ^{1, 28} , zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje števila eozinofilcev ^{2 7}	trombocitopenija, anemija, zmanjšano število trombocitov ^{1 3}	agranulocitoza ²⁶		nevtropenija ¹
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost (vključno z alergijskimi kožnimi reakcijami)		anafilaktična reakcija ⁵	

<i>Bolezni endokrinega sistema</i>		hiperprolaktinija ¹⁵ , znižanje celotnega T 4 ²⁴ , znižanje prostega T 4 ²⁴ , znižanje celotnega T 3 ²⁴ , zvišanje TSH ²⁴	znižanje prostega T 3 ²⁴ , hipotiroidizem ²¹		neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zvišanje koncentracije trigliceridov v serumu ^{10,30} zvišanje celotnega holesterola (pretežno holesterola LDL) ^{11,30} znižanje holesterola HDL ^{17,30} , povečanje telesne mase ^{8,30}	povečan apetit, zvišanje glukoze v krvi do hiperglikemičnega ravni ^{6, 30}	hiponatriemija ¹⁹ , sladkorna bolezen ^{1,5,6}	metabolični sindrom ²⁹	poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni	
<i>Psihiatrične motnje</i>		nenormalne sanje in nočne more, samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje ²⁰		somnambulizem in podobne reakcije, npr. govorjenje med spanjem ali s spanjem povezana motnja hranjenja		
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica ^{4, 16} , zaspanost ^{2,16} , glavobol, ekstrapiramidni simptomi ^{1, 21}	dizartrija	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, zapoznela (tardivna) diskinezija ^{1, 5} , sinkopa ^{4,16}			

<i>Srčne bolezni</i>		tahikardija ⁴ , palpitacije ²³	podaljšanje QT ^{1,12, 18} bradikardija ³ ₂			
<i>Očesne bolezni</i>		zamegljen vid				
<i>Žilne bolezni</i>		ortostatska hipotenzija _{4,16}		venska trombemboli ja ¹		
<i>Bolezni dihal, prsne koša in mediastinal nega prostora</i>		dispneja ²³	rinitis			
<i>Bolezni prebavil</i>	suha usta	zaprtost, dispepsija, bruhanje ²⁵	disfagija ⁷	pankreatitis ¹ , zapora črevesa/ileus		
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		zvišanje alanin- aminotransfe r aze (ALT) v serumu ³ , zvišanje gama-GT ³	zvišanje aspartat- aminotransfe r aze (AST) v serumu ³	zlatenica ⁵ , hepatitis		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>					angioedem ⁵ , Stevens- Johnsonov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
<i>Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva</i>					rabdomioliza	
<i>Bolezni sečil</i>			zastoj urina			

<i>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</i>						neonatalni odtegnitveni sindrom ³¹
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			spolna disfunkcija	priapizem, galaktoreja, oteklost dojk, menstrualne motnje		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	odtegnitveni (prekinitveni) simptomi ^{1,9}	blaga astenija, periferni edemi, razdražljivost, zvišana telesna temperatura		maligni nevroleptični sindrom ¹ , hipotermija		
<i>Preiskave</i>				zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi ¹⁴		

1. Glejte poglavje 4.4.
2. Pojavi se lahko somnolenca, ponavadi v prvih dveh tednih zdravljenja, ki med nadaljnjo uporabo kvetiapina praviloma mine.
3. Pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali kvetiapin, so opazili asimptomatsko zvišanje (odklon od normalnih vrednosti do 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti v kateremkoli trenutku) serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama-GT ravni. To zvišanje je bilo med nadaljevanjem zdravljenja s kvetiapinom ponavadi reverzibilno.
4. Tako kot druga antipsihotična zdravila, ki delujejo tudi kot antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 , tudi kvetiapin pogosto povzroči ortostatsko hipotenzijo, ki je povezana z omotico, tahikardijo in pri nekaterih bolnikih s sinkopo. To se še zlasti dogaja v začetnem obdobju titriranja odmerka (glejte poglavje 4.4).
5. Izračun pogostnosti teh neželenih učinkov temelji izključno na podatkih iz postmarketinškega spremljanja.
6. Glukoza v krvi na tešče ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ali glukoza v krvi, ki ni izmerjena na tešče ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) vsaj enkrat.
7. Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so zabeležili samo v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.
8. Na podlagi $> 7\%$ povečanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. Pojavi se pretežno v prvih tednih zdravljenja pri odraslih.
9. V akutnih, s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih monoterapije, kjer so ocenjevali simptome po ukinitvi zdravljenja, so opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, navzeo, glavobol,

diarejo, bruhanje, omotico in razdražljivost. Incidenca teh simptomov se je pomembno zmanjšala po enem tednu po prenehanju zdravljenja.

10. Trigliceridi ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (bolniki, stari < 18 let), izmerjeno vsaj enkrat.
11. Holesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (bolniki stari < 18 let), izmerjeno vsaj enkrat. Povišanje vrednosti holesterola LDL ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) je bilo zelo pogosto opisano. Povprečna sprememba pri bolnikih s tem povišanjem je bila 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. Glejte spodnje besedilo.
13. Število trombocitov $\leq 100 \times 10^9/l$, izmerjeno vsaj enkrat.
14. Na podlagi poročil o neželenih učinkih v kliničnih preskušanjih, zvišanje krvnih vrednosti kreatin-fosfokinaze, ki ni povezano z malignim nevroleptičnim sindromom.
15. Koncentracija prolaktina (bolniki v starosti > 18 let): >20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/L) moški, > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/L) ženske, v kateremkoli trenutku.
16. Lahko povzroči padce.
17. Holesterol HDL: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) moški; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) ženske, v kateremkoli trenutku.
18. Število bolnikov, ki imajo spremembo QT iz < 450 msek na ≥ 450 msek z ≥ 30 msek povečanjem. V s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom sta bila povprečna sprememba in število bolnikov, ki imajo klinično pomembno spremembo intervala QT, podobna pri placebu in kvetiapiinu.
19. Sprememba iz > 132 mmol/L na ≤ 132 mmol/L, izmerjena vsaj enkrat.
20. Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom so bili opaženi primeri samomorilnih misli in samomorilnega vedenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
21. Glejte poglavje 5.1.
22. V vseh kliničnih preskušanjih, vključno z odprtimi podaljšanji preskušanj, je pri 11 % bolnikov, ki so prejeli kvetiapin, prišlo do znižanja vrednosti hemoglobina na ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) pri moških in ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/L) pri ženskah, izmerjeno vsaj enkrat. Pri teh bolnikih je bilo največje povprečno znižanje hemoglobina, v kateremkoli trenutku -1.50 g/dl.
23. O tem so poročali pri klinični sliki tahikardije, omotice, ortostatske hipotenzije in/ali pri obstoječi srčni/pljučni bolezni.
24. Na podlagi odklona od normalnih izhodiščnih vrednosti do možne klinično pomembne vrednosti v kateremkoli trenutku po izhodišču v vseh preskušanjih. Odkloni v koncentraciji celokupnega T4, prostega T4, celokupnega T3 ter prostega T3 so opredeljeni kot $< 0,8$ x spodnja meja normale (pmol/L), in odklon koncentracije TSH kot > 5 mIU/l, v kateremkoli trenutku.
25. Glede na pogostejše bruhanje pri starejših bolnikih (starih ≥ 65 let).
26. Na podlagi spremembe števila nevtrofilcev z izhodiščne vrednosti $\geq 1,5 \times 10^9/l$ na $< 0,5 \times 10^9/l$ v kateremkoli trenutku med zdravljenjem in na podlagi bolnikov s hudo nevtropenijo ($< 0,5 \times 10^9/L$) in okužbo tekom vseh kliničnih raziskav s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.4).
27. Na podlagi odklonov od normalnih izhodiščnih vrednosti do potencialno klinično pomembnih vrednost kadarkoli v kliničnih raziskavah. Premiki so opredeljeni kot $\leq 3 \times 10^9$ celic/l kadarkoli.
28. Na podlagi poročil o neželenih učinkih metabolnega sindroma iz vseh kliničnih raziskav s kvetiapiinom.
29. V kliničnih raziskavah so pri nekaterih bolnikih opazili poslabšanje več kot enega od metabolnih dejavnikov – telesne mase, glukoze v krvi in lipidov (glejte poglavje 4.4).
30. Glejte poglavje 4.6.
31. Lahko se pojavi ob uvedbi zdravljenja ali kmalu po njej in jo lahko spremljata hipotenzija in/ali sinkopa. Pogostnost temelji na zabeleženih neželenih učinkih bradikardije in povezanih dogodkov v vseh kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom.

Pri uporabi nevroleptikov so poročali o primerih podaljšanja QT intervala, ventrikularne aritmije, nenadne nepojasnjene smrti, zastoja srca in '*torsades de pointes*', pri čemer so ti učinki značilni za to skupino zdravil.

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih je treba upoštevati iste neželene učinke zdravila, kot so opisani zgoraj za odrasle. Naslednja preglednica povzema neželene učinke zdravila, ki se pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) pojavljajo z večjo pogostnostjo kot pri odrasli populaciji, ali neželene učinke zdravila, ki niso bili ugotovljeni pri odrasli populaciji.

Preglednica 2 Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih, povezani z zdravljenjem s kvetiapiinom in ki se pojavljajo z večjo pogostnostjo kot pri odraslih ali pri odraslih niso bili ugotovljeni

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot sledi: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100 do < 1/10), občasni (> 1/1.000 do < 1/100), redki (> 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni endokrinega sistema	zvišanje prolaktina ¹	
Presnovne in prehranske motnje	večji apetit	
Bolezni živčevja	ekstrapiramidni simptomi ^{3, 4}	sinkopa
Žilne bolezni	zvišanje krvnega tlaka ²	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinitis
Bolezni prebavil	bruhanje	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		razdražljivost ³

1. Koncentracija prolaktina (bolniki, stari < 18 let): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) moški, > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) ženske, v kateremkoli trenutku. Pri manj kot 1 % bolnikov se je koncentracija prolaktina zvečala na > 100 µg/l.
2. Na podlagi sprememb nad klinično pomembne meje (prirejeno po merilih *National Institutes of Health*) ali zvišanja sistoličnega tlaka > 20 mmHg ali diastoličnega tlaka > 10 mmHg kadarkoli v dveh akutnih (3- do 6-tedenskih) s placebom primerjanih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih.
3. Opomba: pogostnost se ujema z ugotovljeno pri odraslih, toda razdražljivost ima lahko pri otrocih in mladostnikih drugačne klinične posledice kot pri odraslih.
4. Glejte poglavje 5.1.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana
Faks: + 386 (0)1 434 76 46
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Na splošno so bili poročani znaki in simptomi posledica potenciranih znanih farmakoloških učinkov zdravila, tj. zaspanost in sedacija, tahikardija in hipotenzija.

Preveliko odmerjanje lahko vodi do podaljšanja intervala QT, konvulzij, statusa epilepticusa, rabdomiolize, respiratorne depresije, zastajanja urina, zmedenosti, delirija in/ali agitacije, kome in smrti.

Učinki prevelikega odmerjanja lahko bolj ogrožajo bolnike z obstoječo hudo srčno-žilno boleznijo (glejte poglavje 4.4, ortostatska hipotenzija).

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota za kvetiapin ni. Pri hudih znakih zastrupitve je treba pomisliti na možnost zaužitja več različnih zdravil. Priporočljivi so postopki intenzivne nege, vključno z vzpostavitvijo in vzdrževanjem prehodnih dihalnih poti, zagotovitvijo ustrezne oksigenacije in ventilacije ter nadziranjem in podporo srčno-žilnega sistema.

Na podlagi objavljene literature se lahko bolnike z delirijem ali agitiranostjo in čistim antiholinergičnim sindromom, zdravi z uporabo fizostigmina 1-2 mg (med stalno kontrolo EKG). To ni priporočljivo kot standardno zdravljenje in sicer zaradi potencialnega negativnega učinka fizostigmina na prevodnost srca. Fizostigmin se lahko uporablja le, če ni nobenih motenj EKG. Fizostigmin se ne sme uporabljati v primeru disaritmij, katerih koli stopenj srčnega bloka ali razširitve QRS.

Čeprav preprečevanje absorpcije pri prevelikem odmerjanju ni raziskano, je izpiranje želodca lahko indicirano pri hudi zastrupitvi; če je le mogoče, naj se ga izvede najkasneje v eni uri po zaužitju. Razmisliti je potrebno o uporabi aktivnega oglja.

V primerih prevelikega odmerjanja kvetiapina, je treba neodzivno hipotenzijo zdraviti z ustreznimi ukrepi, kot je intravensko dajanje tekočin in/ali simpatomimetikov. Adrenalin in dopamin nista primerna, saj lahko beta stimulacija poslabša hipotenzijo v prisotnosti s kvetiapiinom inducirane alfa blokade.

Dokler si bolnik ne opomore sta potrebna natančen zdravniški nadzor in spremljanje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki, oznaka ATC: N05A H04

Mehanizem delovanja:

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin in norkvetiapin, njegov aktivni presnovek v človeški plazmi, interagirata s širokim spektrom nevrottransmiterskih receptorjev. Kvetiapin in norkvetiapin imata afiniteto za možganske receptorje za serotonin (5HT₂) in dopamin (D₁ in D₂). Domnevno ta kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje in večja selektivnost za receptorje 5HT₂ kot za receptorje D₂ prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim kvetiapina in majhni nagnjenosti k ekstrapiramidnim neželenim učinkom v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Kvetiapin in norkvetiapin nimata upoštevanja vredne afinitete za benzodiazepinske receptorje, imata pa veliko afiniteto za histaminergične receptorje in adrenergične receptorje alfa 1, zmerno afiniteto za adrenergične receptorje alfa 2 ter zmerno do veliko afiniteto za več muskarinskih receptorjev. K terapijski antidepresivni učinkovitosti zdravila Kvetiapin Fair Med morda pripomore norkvetiapin z zavrtjem NET in delnim agonističnim delovanjem na mestih 5HT_{1A}.

Farmakodinamični učinki

Kvetiapin je aktiven v testih antipsihotičnega delovanja npr. pogojevanem izogibanju. Zavira tudi delovanje agonistov dopamina (merjeno vedenjsko ali elektrofiziološko) in zvečuje koncentracijo presnovkov dopamina, ki so nevrokemični kazalci zaviranja receptorjev D₂.

V predkliničnih testih, ki napovedujejo ekstrapiramidne neželene učinke, se kvetiapin razlikuje od tipičnih antipsihotikov in ima atipičen profil. Kvetiapin pri kronični uporabi ne povzroči supersenzitivnosti dopaminskih receptorjev D₂. Ob odmerkih, ki učinkovito zavirajo dopaminske receptorje D₂, povzroči kvetiapin le šibko katalepsijo. Kvetiapin je selektiven za limbični sistem, kar se kaže pri kronični uporabi z depolarizacijskim zaviranjem mezolimbičnih, ne pa nigrostriatnih nevronov, ki vsebujejo dopamin. Pri opicah vrste Cebus, senzibiliziranih s haloperidolom, ali brez predhodnega zdravljenja z zdravili, kaže kvetiapin pri akutni in kronični uporabi minimalno distonično nagnjenost (glejte poglavje 4.8).

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

V treh s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo, pri katerih so bili uporabljeni različni odmerki kvetiapina, niso zabeležili razlik v pogostnosti ekstrapiramidnih simptomov ali sočasne uporabe antiholinergikov med terapevtsko skupino, ki je prejela kvetiapin in skupino, ki je prejela placebo. S placebom primerjano preskušanje, v katerem so preučevali stalne dnevne odmerke kvetiapina v razponu od 75 do 750 mg, ni pokazalo večje pogostnosti ekstrapiramidnih simptomov ali sočasne uporabe antiholinergikov. Dolgotrajna učinkovitost zdravila z zdravilno učinkovino kvetiapin s takojšnjim sproščanjem za preprečevanje recidivov shizofrenije ni bila potrjena v slepih kliničnih preskušanjih. V odprtih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo je bil kvetiapin učinkovit pri vzdrževanju kliničnega izboljšanja med nadaljevanjem zdravljenja pri bolnikih, ki so se začetno odzvali na zdravljenje, kar nakazuje nekoliko dolgotrajno učinkovitost.

Bipolarna motnja

V štirih s placebom primerjanih preskušanjih, v katerih so preučevali odmerke kvetiapina do 800 mg na dan za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod (dve študiji monoterapije, ter kombinirano zdravljenje z litijem ali kombinacijo natrijevega valproata ter valprojske kisline v razmerju 1:1), niso zabeležili razlik v pogostnosti ekstrapiramidnih simptomov ali sočasne uporabe antiholinergikov med skupinami s kvetiapihom in placebom.

V dveh preskušanjih monoterapije za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod se je kvetiapin v primerjavi s placebom izkazal za učinkovitejšega pri zmanjševanju maničnih simptomov v 3. in

12. tednu. Na voljo ni podatkov iz dolgotrajnih študij, ki bi kazali na učinkovitost kvetiapina za preprečevanje nadaljnjih maničnih ali depresivnih epizod. Na voljo so maloštevilni podatki o učinkovitosti kvetiapina v kombinaciji s kombinacijo natrijevega valproata ter valprojske kisline (v razmerju 1:1) ali litijem v 3. in 6 tednu zdravljenja akutnih zmernih do hudih maničnih epizod, vendar pa so bolniki kombinirano zdravljenje dobro prenašali. Podatki kažejo na aditiven učinek v 3. tednu. Druga študija pa ni pokazala aditivnega učinka v 6. tednu.

Povprečni mediani odmerki kvetiapina v zadnjem tednu pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, je bil približno 600 mg/dan; pri približno 85 % bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, je bil odmerek v razponu od 400 do 800 mg na dan.

V štirih 8-tedenskih kliničnih preskušanjih s kvetiapihom pri bolnikih z zmernimi do hudimi depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji I ali II je bilo zdravilo z zdravilno učinkovino kvetiapin s takojšnjim sproščanjem v odmerkih 300 mg in 600 mg statistično značilno boljše 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 zdravila z zdravilno učinkovino kvetiapin s takojšnjim sproščanjem, in tistimi, ki so dobivali odmerek 600 mg.

V nadaljevalni fazi dveh od teh študij je bilo potrjeno, da je dolgotrajno zdravljenje bolnikov, ki so se odzvali na zdravilo z zdravilno učinkovino kvetiapin s takojšnjim sproščanjem 300 mg ali 600 mg, učinkovitejše 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 kvetiapihom je čas do recidiva katerekoli motnje razpoloženja (manične, mešane ali depresivne) podaljšala bolj kot monoterapija s stabilizatorji razpoloženja. V kombinacijski terapiji z litijem ali kombinacijo natrijevega valproata ter valprojske kisline v razmerju 1:1, so kvetiapin uporabljali dvakrat na dan v skupnem odmerku od 400 do 800 mg na dan.

V 6-tedenski randomizirani študiji litija in zdravila Kvetiapin Fair Med SR v primerjavi s placebom in zdravilom Kvetiapin Fair Med SR, pri odraslih bolnikih z akutno manijo, je bila razlika v povprečnem izboljšanju po lestvici YMRS med skupino z dodatkom litija in skupino z dodatkom placeba 2,8 točke, razlika v odstotku odzivnih bolnikov (odzivnost je bila opredeljena kot 50 % izboljšanje v primerjavi z izhodiščnim YMRS) pa je bila 11 % (79 % v skupini z dodatkom litija in 68 % v skupini z dodatkom placeba).

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 bolj učinkovit v primerjavi s placebom, kar zadeva čas do recidiva kateregakoli dogodka povezanega z razpoloženjem (maničnega, mešanega ali depresivnega). Število bolnikov z epizodo motnje razpoloženja je bilo 91 (22,5 %) v skupini bolnikov, ki je prejemale kvetiapin, 208 (51,5 %) v skupini bolnikov, ki je prejemale placebo, in 95 (26,1 %) v skupini, ki je prejemale litij. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje s kvetiapihom, rezultati primerjave nadaljevalnega zdravljenja s kvetiapihom in prehoda na litij kažejo, da prehod na litij ni povezan s podaljšanjem časa do naslednjega recidiva motnje razpoloženja.

Klinična preskušanja so pokazala, da je kvetiapin učinkovit pri shizofreniji in maniji v odmerku danem dvakrat na dan, čeprav ima kvetiapin farmakokinetični razpolovni čas približno 7 ur. Te izsledke podpirajo tudi podatki iz študije s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), ki je razkrila,

da je kvetiapin vezan na receptorje 5HT₂ in D₂ do 12 ur. Varnosti in učinkovitosti odmerkov, večjih od 800 mg dnevno, niso preučevali.

Klinična varnost

V kratkotrajnih, s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov podobna kot pri placebo (shizofrenija: 7,8 % za kvetiapin in 8,0 % za placebo; bipolarna manija: 11,2 % za kvetiapin in 11,4 % za placebo). V kratkotrajnih, s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih pri veliki depresivni epizodi in bipolarni depresiji so pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin, zabeležili bolj pogoste ekstrapiramidne simptome kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V kratkotrajnih, s placebom primerjanih preskušanjih pri bipolarni depresiji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov za kvetiapin 8,9 % in za placebo 3,8 %. V kratkotrajnih, s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih monoterapije pri veliki depresivni epizodi je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov za kvetiapin s podaljšanim sproščanjem 5,4 % in za placebo 3,2 %. V kratkotrajnih, s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih monoterapije pri starejših bolnikih z veliko depresivno epizodo je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov za kvetiapin s podaljšanim sproščanjem 9,0 % in za placebo 2,3 %. Incidenca posameznih neželenih dogodkov pri bipolarni depresiji in veliki depresivni epizodi (npr. akatizija, ekstrapiramidne motnje, tremor, diskinezija, distonija, nemir, nehotno krčenje mišic, psihomotorična hiperaktivnost in togost mišic) v nobeni terapevtski skupini ni presegla 4 %.

V kratkotrajnih, s placebom primerjanih študijah s stalnim odmerkom (od 50 do 800 mg/dan), ki so trajale od 3 do 8 tednov, se je pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin, telesna masa v povprečju povečala od 0,8 kg z dnevnim odmerkom 50 mg do 1,4 kg z dnevnim odmerkom 600 mg (z manjšim povečanjem z odmerkom 800 mg na dan); pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo to povečanje 0,2 kg. Odstotek bolnikov, ki so prejeli kvetiapin in se jim je telesna masa povečala za ≥ 7 %, je segal od 5,3 % z dnevnim odmerkom 50 mg do 15,5 % z dnevnim odmerkom 400 mg (z manjšim povečanjem telesne mase z odmerkom 600 mg in 800 mg na dan); pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo to povečanje 3,7 %.

6-tedenska randomizirana študija litija in zdravila Kvetiapin Fair Med SR v primerjavi s placebom in zdravilom Kvetiapin Fair Med SR pri odraslih bolnikih z akutno manijo je pokazala več neželenih učinkov s kombinacijo zdravila Kvetiapin Fair Med SR in litija (63 % v primerjavi z 48 % z zdravilom Kvetiapin Fair Med SR v kombinaciji s placebom). Rezultati o varnosti so pokazali večjo incidenco ekstrapiramidnih simptomov v skupini z dodatkom litija (16,8 %) kot v skupini z dodatkom placeba (6,6 %); večinoma je šlo za tremor - opazili so ga pri 15,6 % bolnikov v skupini z dodatkom litija in pri 4,9 % bolnikov v skupini z dodatkom placeba. Incidenca zaspanosti je bila večja v skupini, ki je prejela zdravilo Kvetiapin Fair Med SR z dodatkom litija (12,7 %) kot v skupini, ki je prejela zdravilo Kvetiapin Fair Med SR z dodatkom placeba (5,5 %). Poleg tega je bil ob koncu zdravljenja delež povečanja telesne mase (≥ 7 %) v skupini z dodatkom litija večji (8,0 %) kot v skupini z dodatkom placeba (4,7 %).

Dolgotrajnejša preskušanja za preprečevanje recidivov so imela odprto obdobje (ki je trajalo od 4 do 36 tednov); v odprtem obdobju so bolniki prejeli kvetiapin, sledilo pa je randomizirano obdobje odtegnitve, v katerem so bolnike randomizirali na kvetiapin ali placebo. Pri bolnikih, randomiziranih na kvetiapin, je bilo povprečno povečanje telesne mase med odprtim obdobjem 2,56 kg, do 48. tedna randomiziranega obdobja pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 3,22 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja. Pri bolnikih, randomiziranih na placebo, je bilo povprečno povečanje telesne mase med odprtim obdobjem 2,39 kg, do 48. tedna randomiziranega

obdobja pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 0,89 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja.

V študijah, primerjanih s placebom, pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, incidenca možgansko-žilnih neželenih dogodkov na 100 bolnikov-let med bolniki, ki so prejeli kvetiapin, ni bila večja kot v skupini, ki je prejela placebo.

V vseh kratkotrajnih s placebom primerjanih preskušanjih monoterapije pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ je bila incidenca vsaj ene spremembe nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9 % pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin, in 1,5 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Incidenca sprememb od $> 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/l$ je bila enaka (0,2 %) pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin, in bolnikih, ki so prejeli placebo. V vseh kliničnih preskušanjih (s placebom primerjanih, odprtih in s primerjalno učinkovino) pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, ki so prejeli kvetiapin, je bila incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % in 0,2 % na $< 0,5 \times 10^9/l$.

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z zmanjšanjem koncentracije ščitničnih hormonov v odvisnosti od odmerka. Pojavnost sprememb TSH je bila 3,2 % za kvetiapin in 2,7 % za placebo. Incidenca recipročnih, potencialno klinično pomembnih sprememb tako T3 ali T4 ter TSH med preskušnji je bila majhna, opažene spremembe v koncentraciji ščitničnih hormonov pa niso bile povezane s klinično izraženim hipotiroidizmom.

Največje zmanjšanje koncentracij celokupnega in prostega T4 je bilo zabeleženo v prvih šestih tednih zdravljenja s kvetiapiinom; med dolgotrajnim zdravljenjem ni prišlo do nadaljnjega zmanjšanja. Neodvisno od trajanja zdravljenja je pri 2/3 primerov po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom prišlo do ponovnega zvečanja koncentracij celokupnega in prostega T4.

Katarakta/motnost očesne leče

V kliničnem preskušanju ocene kataraktogenega potenciala zdravila, ki vsebuje zdravilno učinkovino kvetiapin (200 do 800 mg/dan) v primerjavi z risperidonom (2 do 8 mg) pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo, ki so se zdravili vsaj 21 mesecev, odstotek bolnikov s povečano stopnjo motnosti leče ni bil višji za kvetiapin (4 %) v primerjavi z risperidonom (10 %).

Pediatrična populacija

Klinična učinkovitost

Učinkovitost in varnost kvetiapina so proučili v 3-tedenski, s placebom primerjani študiji za zdravljenje manije ($n = 284$ bolnikov v ZDA, starih od 10 do 17 let). Približno 45 % skupine teh bolnikov je imelo dodatno postavljeno diagnozo ADHD (motnja pomanjkanja pozornosti in hiperaktivnost). Poleg tega je bila opravljena 6-tedenska, s placebom primerjana študija za zdravljenje shizofrenije ($n = 222$ bolnikov, starih od 13 do 17 let). Iz obeh študij so bili izključeni bolniki, za katere je bilo znano, da niso odzivni na kvetiapin. Zdravljenje s kvetiapiinom so začeli s 50 mg na dan nato so odmerek 2. dan povečali na 100 mg/dan, potem pa so odmerek titrirali do ciljnega odmerka (manija od 400 do 600 mg na dan, shizofrenija od 400 do 800 mg na dan) v korakih po 100 mg na dan, razdeljenih na dva ali tri odmerke.

V študiji 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 (izboljšanje YMRS za ≥ 50 %) so bili 64 % za kvetiapin 400 mg/dan, 58 % za 600 mg/dan in 37 % v kraku s placebom.

V študiji shizofrenije je bila razlika v povprečni spremembi po metodi najmanjših kvadratov celotnega seštevka PANSS v primerjavi z izhodiščem (učinkovina minus placebo) -8,16 za kvetiapin 400 mg/dan in -9,29 za kvetiapin 800 mg/dan. Ne režim z manjšim odmerkom (400 mg/dan) ne režim z večjim odmerkom (800 mg/dan) kvetiapina nista bila boljša od placeba, kar zadeva odstotek bolnikov, ki so bili odzivni (odziv je bil opredeljen kot ≥ 30 % zmanjšanje celotnega seštevka PANSS v primerjavi z izhodiščem). Tako pri maniji kot pri shizofreniji so bili večji odmerki povezani z manjšim številom bolnikov odzivnih na zdravljenje.

Tretje kratkotrajno, s placebom kontrolirano preskušanje monoterapije z zdravilom Kvetiapin Fair Med SR pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) z bipolarno depresijo ni dokazalo učinkovitosti.

Podatkov o vzdrževanju učinka ali preprečevanju ponovitve za to starostno skupino ni.

Klinična varnost

V kratkotrajnih pediatričnih preskušanjih s kvetiapihom, opisanih zgoraj, so bili deleži ekstrapiramidnih simptomov v preskušanju pri shizofreniji v kraku z učinkovino 12,9 % in v kraku s placebom 5,3 %, v preskušanju pri bipolarni maniji 3,6 % (učinkovina) in 1,1 % (placebo) ter v preskušanju pri bipolarni depresiji 1,1 % (učinkovina) in 0 % (placebo). Delež povečanja telesne mase za ≥ 7 % od izhodiščne je bil v preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji v kraku z učinkovino 17 % in v kraku s placebom 2,5 %, v preskušanju pri bipolarni depresiji pa 12,5 % (učinkovina) in 6 % (placebo). Delež s samomorom povezanih dogodkov je bil v preskušanju pri shizofreniji v kraku z učinkovino 1,4 % in v kraku s placebom 1,3 %, v preskušanju pri bipolarni maniji 1,0 % (učinkovina) in 0 % (placebo) in v preskušanju pri bipolarni depresiji 1,1 % (učinkovina) in 0 % (placebo). V fazi podaljšane spremljanja po zdravljenju v preskušanju pri bipolarni depresiji so zabeležili dva dodatna s samomorom povezana dogodka pri dveh bolnikih; eden od obeh bolnikov je v času dogodka prejemal kvetiapin.

Dolgoročna varnost

Dodatni podatki o varnosti izvirajo iz 26-tedenskega odprtega nadaljevanja akutnih preskušanj ($n = 380$ bolnikov), med katerim so kvetiapin uporabljali v prilagojenih odmerkih od 400 do 800 mg na dan. Pri otrocih in mladostnikih so poročali o zvišanju krvnega tlaka; povečan apetit, ekstrapiramidni simptomi in zvišanje vrednosti prolaktina v serumu pa so bili pri otrocih in mladostnikih opisani pogosteje kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Kar zadeva povečanje telesne mase, je bila v primeru korekcije za normalno rast v daljšem obdobju kot mera klinično pomembne spremembe uporabljeno povečanje za vsaj 0,5 standardnega odklona od izhodiščnega indeksa telesne mase (ITM); to merilo je izpolnilo 18,3 % bolnikov, ki so kvetiapin dobivali vsaj 26 tednov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kvetiapin se po peroralni uporabi dobro absorbira in obsežno presnavlja. Jemanje zdravila s hrano ne vpliva znatno na biološko uporabnost kvetiapina.

Koncentracija v ravnotežnem stanju aktivnega metabolita norkvetiapina je 35 % delež koncentracije opažene pri kvetiapinu. Farmakokinetika kvetiapina in norkvetiapina je v odobrenem razponu odmerkov linearna.

Porazdelitev

Kvetiapin je približno v 83 % vezan na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Kvetiapin se izdatno presnavlja v jetrih. Po uporabi radioaktivno označenega kvetiapina je delež nespremenjene matične spojine, zdravilu sorodne snovi v urinu ali blatu, manj kot 5 %. Raziskave *in vitro* kažejo, da je CYP3A4 primarni encim, odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. Norkvetiapin v prvi vrsti nastaja in se izloča s CYP3A4.

Približno 73 % radioaktivno označenega zdravila se izloči v urin in 21 % v blato.

Za kvetiapin in več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapinom) je ugotovljeno, da *in vitro* rahlo zavirajo delovanje encimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4 humanega citokroma P450. *In vitro* je zavrtje CYP opazno le v koncentracijah, ki so približno 5- do 50-krat večje od koncentracij, ugotovljenih pri človeku med uporabo odmerkov v razponu od 300 do 800 mg/dan. Na podlagi teh rezultatov *in vitro* ni verjetno, da bi sočasna uporaba kvetiapina z drugimi zdravili klinično pomembno zavirala presnovo drugih zdravil, ki se tudi presnavljajo s citokromom P450. Študije na živalih kažejo, da lahko kvetiapin inducira encime citokroma P450. Toda v specifični študiji medsebojnega delovanja pri psihotičnih bolnikih po uporabi kvetiapina niso ugotovili povečanja aktivnosti citokroma.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja kvetiapina je približno 7 ur, norkvetiapina pa približno 12 ur. Povprečni delež molarnega odmerka prostega kvetiapina in aktivnega humanega plazemskega presnovka norkvetiapina, ki se izloči v urinu, je < 5 %.

Posebne skupine bolnikov

Spol

Kinetika kvetiapina se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

Starejši

Povprečni očistek kvetiapina pri starejših je za približno 30 do 50 % manjši kot pri odraslih s starosti od 18 do 65 let.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se je povprečni plazemski očistek kvetiapina zmanjšal za približno 25 % (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min/1,73 m²), toda individualne vrednosti očistka so bile znotraj območja za normalne osebe.

Okvara jeter

Povprečni plazemski očistek kvetiapina se pri bolnikih z znano okvaro jeter (stabilna alkoholna ciroza) zmanjša za približno 25 %. Ker se kvetiapin izdatno presnovi v jetrih, je mogoče pri skupini bolnikov z okvaro jeter pričakovati zvečano koncentracijo v plazmi. Pri teh bolnikih utegnejo biti potrebne prilagoditve odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki so bili zbrani pri 9 otrocih, starih od 10 do 12 let, in pri 12 mladostnikih, ki so se zdravili s 400 mg kvetiapina dvakrat na dan in je bilo s tem zdravljenjem vzpostavljeno stanje dinamičnega ravnovesja. Za odmerek normalizirana koncentracija matične spojine, kvetiapina, je bila v stanju dinamičnega ravnovesja pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) na splošno podobna kot pri odraslih, toda C_{max} je bila pri otrocih v zgornjem delu razpona, ugotovljenega pri odraslih. AUC in C_{max} aktivnega presnovka norkvetiapina sta bili pri otrocih (starih od 10 do 12 let) večji kot pri odraslih (AUC približno 62 %, C_{max} približno 49 %), prav tako tudi pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) (AUC približno 28 %, C_{max} približno 14 %).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vrsti študij genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* niso ugotovili genotoksičnih učinkov. Pri laboratorijskih živalih so ob klinično pomembni ravni izpostavljenosti opazili naslednje odklone, ki pa v dolgoročnih kliničnih raziskavah doslej še niso bili potrjene:

Pri podganah so opazili odlaganje pigmenta v ščitnici. Pri opicah vrste *Cynomolgus* so opazili hipertrofijo folikularnih celic ščitnice, zmanjšanje koncentracije T3 v plazmi, zmanjšanje koncentracije hemoglobina ter zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic. Pri psih so zabeležili motnost očesne leče in katarakte (glede katarakte/motnosti očesne leče glejte poglavje 5.1).

V študiji embrio-fetalne toksičnosti pri kuncih se je povečala incidenca karpalne/tarzalne fleksure pri plodovih. Ta učinek se je pojavil v prisotnosti manifestnih učinkov pri samicah-materah, npr. zmanjšane pridobivanja telesne mase. Ti učinki so bili opazni pri izpostavljenosti samic-mater, ki je bila podobna ali rahlo večja od izpostavljenosti pri človeku ob največjem terapevtskem odmerku. Pomen te ugotovitve za človeka ni znan.

V študiji plodnosti pri podganah so opazili mejno zmanjšanje plodnosti samcev in psevdobrejost, dolgotrajna obdobja diestrusa, daljši prekoitalni interval in zmanjšan delež brejosti. Ti učinki so povezani z zvišano koncentracijo prolaktina in za človeka niso neposredno pomembni zaradi razlik v hormonskem nadzoru reprodukcije med vrstama.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

hipromeloza (E464)
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
laktoza monohidrat
koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob tipa A
magnezijev stearat (E572)
mikrokristalna celuloza pH 102 (E460)
smukec (E553b)
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga:

25mg:

rdeči in rumeni železov oksid (E 172)
hipromeloza 2910 (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
sončno rumeno FCF (E110)

100 mg:

rumeni železov oksid (E 172)
hipromeloza 2910 (E464)
titanov dioksid (E171)

makrogol 400

200 mg in 300 mg:

hidroksipropilceluloza (E463)

hipromeloza 2910 (E464)

smukec (E553b)

titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Neprosojni pretisni omoti iz PVC/aluminija.

Velikosti pakiranj:

25 mg:

3, 6, 10, 20, 28, 30, 50 (10x5), 50 (5x10), 60, 90, 98, 100 (10x10), 100 (5x20), 120, 180, 240, 250
(v pretisnih omotih po 3, 5, 6, 7, 10, 20)

100 mg:

3, 6, 10, 20, 28, 30, 50 (10x5), 50 (5x10), 60, 90, 98, 100 (10x10), 100 (5x20), 120, 180, 240, 250
(v pretisnih omotih po 3, 5, 6, 7, 10, 20)

200 mg:

3, 6, 10, 20, 28, 30, 50 (10x5), 50 (5x10), 60, 90, 98, 100 (10x10), 100 (5x20), 120, 180, 240, 250
(v pretisnih omotih po 1, 3, 5, 6, 7, 10, 20)

300 mg:

3, 6, 10, 20, 28, 30, 50 (10x5), 50 (5x10), 60 (6x10), 60 (1x60), 90, 98, 100 (10x10), 100 (5x20),
120, 180, 240, 250 (v pretisnih omotih po 3, 5, 6, 7, 10, 20, 60)

začetno pakiranje

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

FAIR-MED HEALTHCARE GmbH
Planckstr. 13, 22765 Hamburg
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/12/00860/001-070

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

21/11/2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE

27.12.2014