

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kvetiapin Mylan 25 mg filmsko obložene tablete
Kvetiapin Mylan 100 mg filmsko obložene tablete
Kvetiapin Mylan 200 mg filmsko obložene tablete
Kvetiapin Mylan 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Laktoza

Za jakost 25 mg: 4,28 mg (brezvodna) na tableto

Za jakost 100 mg: 17,1 mg (brezvodna) na tableto

Za jakost 200 mg: 34,2 mg (brezvodna) na tableto

Za jakost 300 mg: 51,3 mg (brezvodna) na tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Kvetiapin Mylan 25 mg filmsko obložene tablete

Okrogla, obojestransko izbočena filmsko obložena tableta breskove barve z vrezano oznako Q na eni strani.

Kvetiapin Mylan 100 mg filmsko obložene tablete

Rumena, okrogla in obojestransko izbočena filmsko obložena tableta z vrezano oznako 'Q' nad '100' na eni strani.

Kvetiapin Mylan 200 mg filmsko obložene tablete

Bela, okrogla in obojestransko izbočena filmsko obložena tableta z vrezano oznako 'Q' nad '200' na eni strani.

Kvetiapin Mylan 300 mg filmsko obložene tablete

Bela obojestransko izbočena filmsko obložena tableta v obliki kapsule z vrezano oznako 'Q' in zarezo ter '300' na eni strani.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje shizofrenije.

Zdravljenje bipolarni motnje, ki vključuje:

- manične epizode, povezane z bipolarno motnjo.
- hude depresivne epizode pri bipolarni motnji.

Datum zadnje revizije: 20.3.2014

JAZMP-IA/031/G 20.03.2014

stran 1 od 19

- preprečevanje ponavljanja epizod bipolarne motnje pri bolnikih, katerih manične, mešane ali depresivne epizode so bile odzivne na zdravljenje s kvetiapiinom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniku je potrebno posredovati jasna navodila glede ustreznega odmerjanja za zdravljenja posameznih zdravstvenih stanj, saj je doziranje različno za posamezno indikacijo zdravila.

Odrasli

Zdravljenje shizofrenije

Pri zdravljenju shizofrenije je treba zdravilo Kvetiapin Mylan uporabljati 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 se odmerek titrira na način, ki omogoča doseg običajnega učinkovitega odmerka, ki je v območju od 300 do 450 mg/dan. Odvisno od kliničnega odziva in prenašanja zdravila pri posameznem bolniku se lahko odmerek prilagaja v območju od 150 do 750 mg/dan.

Zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji

Zdravilo Kvetiapin Mylan je treba uporabljati dvakrat na dan. Za samostojno ali dopolnilno zdravljenje poleg stabilizatorjev razpoloženja, znašajo celokupni dnevni odmerki za prve štiri dni zdravljenja: 100 mg (1. dan), 200 mg (2. dan), 300 mg (3. dan) in 400 mg (4. dan). Nadaljnje prilagajanje odmerka do 800 mg/dan do 6. dne mora biti postopno, povečanje odmerka naj ne bo večje kot 200 mg/dan.

Glede na klinično odzivnost na zdravljenje in posameznikovo prenašanje zdravila se lahko odmerek prilagaja v območju od 200 do 800 mg/dan. Običajno učinkovit odmerek je v območju od 400 do 800 mg/dan.

Za zdravljenje depresivnih epizod pri bipolarni motnji se zdravilo Kvetiapin Mylan odmerja enkrat na dan pred spanjem. Celotni 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). Priporočeni dnevni odmerek je 300 mg. V kliničnih preskušanjih pri skupini bolnikov, ki so prejeli odmerek 600 mg, niso zaznali dodatne koristi v primerjavi s skupino bolnikov, ki so prejeli odmerek 300 mg. Posameznim bolnikom lahko koristi odmerek 600 mg. Klinična preskušanja so pokazala, da se lahko pri posameznih bolnikih, če je vprašljiva toleranca, razmisli o znižanju odmerka na minimalno 200 mg. Zdravljenje depresivnih epizod pri bipolarni motnji, naj uvede zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bipolarne motnje.

Za preprečevanje recidiva bipolarne motnje: Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje bipolarne motnje s kvetiapiinom, je za preprečevanje recidiva bipolarne motnje, za preprečevanje recidivov maničnih, depresivnih in mešanih epizod pri bipolarni motnji, potrebno zdravljenje nadaljevati z enakim odmerkom. Odmerek je mogoče prilagoditi glede na klinični odziv in prenašanje posameznega bolnika v območju od 300 do 800 mg/dan dvakrat dnevno. Pomembno je, da se za vzdrževalno zdravljenje uporabi najnižji še učinkovit odmerek.

Starejši bolniki

Kot druge antipsihotike in antidepresive je treba pri starostnikih, še posebej v začetnem obdobju odmerjanja, tudi kvetiapiin uporabljati previdno. Pri njih bo morda potrebno počasnejše titriranje odmerka kvetiapina, lahko pa so tudi dnevni terapevtski odmerki manjši kot pri mlajših bolnikih, odvisno od kliničnega odziva in prenašanja zdravila posameznega bolnika. Srednji plazemski očistek kvetiapina je bil pri starostnikih zmanjšan za 30 % do 50 % v primerjavi z mlajšimi bolniki.

Učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, starejših od 65 let, z depresivnimi epizodami v okviru bipolarne motnje niso ocenjevali.

Pediatrična populacija

Uporaba kvetiapina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov za to starostno skupino, ni priporočljiva. Razpoložljivi podatki iz kliničnih študij, nadzorovanih s placebom, so podani v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro prilagajanje odmerka ni potrebno.

Jetrna okvara

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih. Zato je treba pri bolnikih z znano jetrno okvaro, še posebej v začetnem obdobju odmerjanja, kvetiapin uporabljati previdno. Pri bolnikih z jetrno okvaro naj bo začetni odmerek 25 mg/dan. Odmerek je mogoče povečevati po 25 do 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, glede na klinični odziv in prenašanje zdravila posameznega bolnika.

Način uporabe

Zdravilo Kvetiapin Mylan lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov tega zdravila, navedeno v poglavju 6.1. Sočasna uporaba zaviralcev izoencimov citokroma P450 (3A4), na primer zaviralcev proteaze HIV, azolskih antimikotikov, eritromicina, klaritromicina in nefazodona, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker ima kvetiapin več indikacij, je potrebno varnostne značilnosti upoštevati glede na diagnozo posameznega bolnika in uporabljeni odmerek.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi kvetiapina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, njegova uporaba v tej starostni skupini ni priporočljiva. Klinične študije so pokazale, da se poleg znanega varnostnega profila pri odraslih (glejte poglavje 4.8), določeni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih pojavljajo pogostejše (povečan apetit, povišanje prolaktina v plazmi, ekstrapiramidni simptomi). Pojavil pa se tudi neželeni učinek, ki ga pri odraslih niso opazili (povišan krvni tlak). Pri otrocih in mladostnikih so opazili tudi spremembe v testih delovanja ščitnice.

Poleg tega niso raziskani dolgoročni vplivi na rast in dozorevanje, če zdravljenje traja več kot 26 tednov. Dolgoročni vplivi na kognitivni in vedenjski razvoj niso znani.

V kliničnih, s placebom nadzorovanih študijah, so se v skupini otrok in mladostnikov, ki so jemali kvetiapin za zdravljenje shizofrenije in bipolarni manije, pogostejše pojavljali ekstrapiramidni simptomi (EPS) kot v skupini bolnikov, ki je jemala placebo (glejte poglavje 4.8).

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezanih dogodkov). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja bolezni. Ker se v prvih nekaj tednih po začetku zdravljenja ali dlje, zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je potrebno 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 po nenadni prekinitvi zdravljenja s kvetiapihom upoštevati možnost tveganja za pojav s samomorom povezanih dogodkov, zaradi dejavnikov tveganja povezanih z osnovno boleznijo, ki je predmet zdravljenja.

Druga psihiatrična stanja za katere se predpisuje kvetiapin so prav tako lahko povezana s povečanim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov. Ker so omenjena stanja poleg velikih depresivnih epizod lahko dodatno prisotna, je treba pri zdravljenju drugih psihiatričnih motenj upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju velikih depresivnih epizod.

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

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

V kratkotrajnih s placebom nadzorovanih kliničnih študijah bolnikov z velikimi depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji so ugotovili večje tveganje za pojav s samomorom povezanih dogodkov pri mladih odraslih bolnikih (mlajših od 25 let), ki so jemali kvetiapin (3,0 %), kot pri tistih, ki so jemali placebo (0 %).

Zaspanost in omotica

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z zaspanostjo in sorodnimi simptomi, npr. sedacijo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah zdravljenja bolnikov z bipolarno depresijo so se ti simptomi navadno pojavili v prvih 3 dneh zdravljenja, bili pa so pretežno blagi do zmerni. Bolniki z bipolarno depresijo, pri katerih se pojavi zelo izrazita zaspanost, bodo morda potrebovali pogostejše preglede vsaj 2 tedna po pojavu zaspanosti, oziroma do izboljšanja simptomov; v poštev lahko pride tudi prekinitev zdravljenja.

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano s pojavom ortostatske hipotenzije in pridruženo omotico (glejte poglavje 4.8), ki se, tako kot zaspanost, navadno pojavi v času začetnega prilagajanja odmerka. Ker se lahko poveča pojavnost naključnih poškodb (padcev), zlasti pri starejših bolnikih, je treba bolnike opozoriti na previdnost, dokler ne spoznajo možnih učinkov zdravljenja.

Srce in ožilje

Zdravilo Kvetiapin Mylan je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znanimi srčnožilnimi boleznimi, možganskožilnimi boleznimi ali drugimi boleznimi in motnjami, ki povečajo nagnjenost k nastanku hipotenzije. Kvetiapin lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo, zlasti v času začetnega prilagajanja odmerka. Ortostatska hipotenzija se pogosteje pojavlja pri starejših in mlajših bolnikih. V tem primeru je treba odmerek zmanjšati ali ga titrirati postopno. Počasnejše titriranje odmerkov pride v poštev tudi pri bolnikih s srčnožilnimi boleznimi.

Venska tromboembolija (VTE)

V povezavi z antipsihotiki so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Pri bolnikih, ki se zdravijo z antipsihotiki so pogosto prisotni pridobljeni faktorji tveganja za vensko tromboembolijo, zato je treba pred in med zdravljenjem s kvetiapiinom identificirati vse možne faktorje tveganja za vensko tromboembolijo in uvesti preventivne ukrepe.

Konvulzije

V nadzorovanih kliničnih študijah ni bilo razlike v pogostnosti pojava konvulzij pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, ter pri tistih, ki so prejeli placebo. O pojavnosti konvulzij pri bolnikih s konvulzijami v anamnezi ni razpoložljivih podatkov. Kot pri drugih antipsihotikih je torej priporočljiva previdnost pri zdravljenju bolnikov s konvulzijami v anamnezi (glejte poglavje 4.8).

Ekstrapiramidni simptomi

V kliničnih, s placebom kontroliranih študijah pri odraslih bolnikih so se v skupini bolnikov, ki je za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bolnikih z bipolarno motnjo jemala kvetiapin pogosteje pojavljali ekstrapiramidni simptomi (EPS) kot v skupini, ki je jemala placebo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Zdravljenje s kvetiapiinom je spremljal pojav akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali zoprn nemir ter potreba po gibanju, pogosto hkrati z bolnikovo nezmožnostjo mirnega stanja ali sedenja. Pojav

akatizije je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, ki se jim pojavijo ti simptomi, lahko povečanje odmerka škoduje.

Tardivna diskinezija

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

Nevroleptični maligni sindrom

Tako kot pri zdravljenju z drugimi antipsihotiki, se tudi pri zdravljenju s kvetiapiinom, lahko včasih pojavi nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.8). Med klinične znake tega sindroma sodijo hipertermija, spremenjeno duševno stanje, mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost in zvišana vrednost kreatin fosfokinaze. V tem primeru je treba kvetiapiin ukiniti in bolniku predpisati ustrezno medikamentozno zdravljenje.

Huda nevtropenija

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom so občasno poročali o hudi nevtropeniji (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$). Večina primerov hude nevtropenije se je pojavila v nekaj mesecih po začetku jemanja kvetiapina. Očitne povezave z odmerjanjem ni bilo. V obdobju uporabe zdravila po prihodu na trg sta levkopenija in/ali nevtropenija po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom izginili. Možni tveganji za nevtropenijo sta že obstoječe manjše število belih krvnih celic in predhodna, z zdravili povzročena nevtropenija. Kvetiapina ne smejo jemati bolniki, ki imajo število nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$. Pri bolnikih je potrebno biti pozoren na znake in simptome infekcij in jim redno pregledovati število nevtrofilcev (dokler ne presežejo vrednosti $1,5 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 5.1).

Telesna masa

Pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, so poročali o povečanju telesne mase. Zato je te bolnike potrebno nadzorovati in jih usmerjati klinično primerno ter skladno z uporabljenimi smernicami za zdravljenje z antipsihotiki (poglavji 4.8 in 5.1).

Hiperglikemija

Občasno so poročali o hiperglikemiji in/ali pojavi oziroma poslabšanju sladkorne bolezni, občasno s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih je bilo ugotovljeno predhodno povečanje telesne mase, kar lahko predstavlja dejavnik tveganja. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje skladno z uporabljenimi smernicami za zdravljenje z antipsihotiki. Bolnike, ki se zdravijo s katerimkoli antipsihotikom, vključno s kvetiapiinom, je treba spremljati glede morebitnega pojava znakov in simptomov hiperglikemije (npr. polidipsije, poliurije, polifagije in šibkosti), bolnike s sladkorno boleznijo ali dejavniki tveganja zanj, pa redno nadzirati, da bi odkrili morebitno poslabšanje urejenosti vrednosti glukoze v krvi. Redno je treba nadzirati telesno maso.

Lipidi

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom so opazili porast vrednosti trigliceridov, LDL in skupnega holesterola in znižanje vrednosti HDL holesterola (glejte poglavje 4.8). Spremembe vrednosti lipidov zahtevajo ustrezno klinično obravnavo.

Metabolično tveganje

Glede na opažene spremembe v telesni masi, vrednosti glukoze v krvi (glejte *Hiperglikemija*) in lipidih, o katerih so poročali v kliničnih raziskavah, lahko pride do poslabšanja profila metaboličnega tveganja pri bolnikih (vključno z bolniki, ki imajo normalne osnovne vrednosti), kar zahteva ustrezno klinično obravnavo (glejte poglavje 4.8).

Podaljšanje intervala QT

Kvetiapin v kliničnih preskušanjih in med uporabo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti ni bil povezan z dolgotrajnim podaljšanjem absolutnih intervalov QT. So pa podaljšanje QT ugotovili v raziskavah iz obdobja trženja zdravila pri uporabi terapevtskih odmerkov (glejte poglavje 4.8) in pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Tako kot velja za druga antipsihotična zdravila, je tudi pri kvetiapiinu potrebna pozornost pri bolnikih s srčnožilnimi boleznimi ali družinsko anamnezo QT podaljšanja. Obenem je potrebna previdnost, če se kvetiapiin sočasno predpiše z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, ali sočasno z drugimi nevroleptiki,

zlasti pri starejših, pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega QT, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Pankreatitis

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila so poročali o pojavu pankreatitisa, vendar vzročne povezave niso potrdili. Med poročili v obdobju trženja zdravila je imelo veliko bolnikov dejavnike, za katere je znano, da so povezani s pankreatitisom, kot so povečane vrednosti trigliceridov (glejte poglavje 4.4 Lipidi), žolčne kamne in uživanje alkohola.

Učinki na jetra

V primeru pojava zlatenice je potrebno zdravljenje s kvetiapihom ukiniti.

Disfagija

Med uporabo kvetiapina so poročali o pojavu disfagije (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z večjim tveganjem za aspiracijsko pljučnico je treba kvetiapin uporabljati previdno.

Odtegnitev

Po nenadni prekinitvi zdravljenja s kvetiapihom so poročali o naslednjih akutnih odtegnitvenih simptomih: nespečnosti, slabosti, glavobolu, diareji, bruhanju, omotici in razdražljivosti. Priporočeno je postopno, ukinjanje zdravljenja, ki naj traja najmanj teden ali štirinajst dni (glejte poglavje 4.8).

Interakcije

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 bi lahko neugodno vplivalo na zdravljenje s kvetiapihom. Pri bolnikih, ki jemljejo induktor jetrnih encimov, naj se zdravljenje s kvetiapihom uvede le, če koristi zdravljenja s kvetiapihom po zdravnikovi presoji odtehtajo morebitna tveganja zaradi opustitve jemanja induktorja jetrnih encimov. Vsako spreminjanje odmerjanja induktorja jetrnih encimov mora biti postopno. Če je potrebno, ga je treba nadomestiti z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom).

Dodatne informacije

Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z valproatom ali litijem pri zdravljenju akutnih epizod zmerne do hude manije so omejeni; kombinirano zdravljenje pa so bolniki dobro prenašali (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatki kažejo aditiven učinek po 3 tednih.

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

Kvetiapin ni odobren za zdravljenje psihoze, povezane z demenco.

V randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah so v populaciji dementnih bolnikov pri uporabi nekaterih atipičnih antipsihotičnih zdravil zabeležili približno 3-kratno povečanje tveganja za možganskožilne neželene učinke. Mehanizem tega povečanega tveganja ni znan. Večjega tveganja za druga antipsihotična zdravila ali druge populacije bolnikov ni mogoče izključiti. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap je treba kvetiapin uporabljati previdno.

V meta analizi atipičnih antipsihotičnih zdravil so poročali, da je pri starejših bolnikih, ki imajo s psihozo povezano demenco, povečano tveganje za smrt v primerjavi s placebom. Toda v dveh 10-tedenskih s placebom kontroliranih študijah kvetiapina pri isti populaciji 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 se skladali s pričakovanji za to populacijo. Ti podatki ne dokazujejo vzročne povezanosti med zdravljenjem s kvetiapihom in smrtjo pri starejših bolnikih z demenco.

Laktoza

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno galaktozno intoleranco, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/ galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker kvetiapin deluje v prvi vrsti na osrednje živčevje, je treba kvetiapin previdno uporabljati v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili in alkoholom.

Encim 3A4 citokroma P450 (CYP) je v prvi vrsti 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 od 5- do 8-kratno povečanje AUC kvetiapina. Glede na to je sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP3A4 kontraindicirana. Prav tako med zdravljenjem s kvetiapihom ni priporočljivo uživati grenivkega soka.

V preskušanju z večkratnimi odmerki, narejenega pri bolnikih za oceno farmakokinetike kvetiapina, uporabljenega 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 med uporabo samo kvetiapina, vendar pa je bil pri nekaterih bolnikih zabeležen večji učinek. Zaradi tega medsebojnega delovanja se lahko koncentracija v plazmi zniža, to pa lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapihom.

Sočasna uporaba kvetiapina in fenitoina (drug induktor mikrosomskih encimov) je močno povečala očistek kvetiapina, za približno 450 %. Pri bolnikih, ki dobivajo induktor jetrnih encimov, naj se zdravljenje s kvetiapihom uvede le, če koristi terapije s kvetiapihom po zdravnikovi presoji odtehtajo tveganja zaradi opustitve induktorja jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsako spreminjanje 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 bistveno 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.

Farmakokinetika natrijevega valproata in kvetiapina se med njuno sočasno uporabo ni klinično pomembno spremenila. Retrospektivna študija otrok in mladostnikov, ki so prejeli valproat, kvetiapin ali oba, je ugotovila večjo incidenco levkopenije in nevtropenije v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje, kot v skupinah, ki sta prejeli monoterapijo.

Formalnih študij medsebojnega delovanja s pogosto uporabljanimi srčnožilnimi zdravili ni bilo.

Potrebna je previdnost, če se kvetiapin uporablja 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 pri encimskem imunskem testu za določanje metadona in tricikličnih antidepresivov. Dvomljive presejalne rezultate je priporočljivo potrditi s primerno kromatografsko tehniko.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli samo pri odraslih bolnikih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnosti in učinkovitosti zdravljenja s kvetiapihom med nosečnostjo niso ugotavljali. Testi na živalih doslej niso odkrili škodljivih učinkov, niso pa bili raziskani možni učinki na oči ploda. Zato naj se kvetiapin med

nosečnostjo uporabi le, če koristi opravičujejo možna tveganja. Pri novorojenčkih, katerih matere so med nosečnostjo jemale kvetiapin, so poročali o pojavu odtegnitvenih simptomov.

Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno s kvetiapiinom) lahko po porodu pride do pojava neželenih učinkov, ki vključujejo ekstrapiramidne in/ali odtegnitvene simptome in se lahko razlikujejo glede na resnost in trajanje. Poročali so o vznemirjenosti, hipertoniji, hipotoniji, tresenju, zaspanosti, dihalni stiski ali motnjah hranjenja. Zato je potrebno novorojenčke skrbno nadzirati.

Dojenje

Na podlagi objavljenih poročil o izločanju kvetiapina v materino mleko, ni mogoče ugotoviti konsistentnost obsega izločanja. Ženskam, ki dojijo, je treba svetovati, naj dojenje med zdravljenjem s kvetiapiinom prekinejo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ker kvetiapin deluje v prvi vrsti na osrednje živčevje, lahko ovira dejavnosti, ki zahtevajo miselno zbranost. Zato je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, dokler ni znana njihova individualna občutljivost.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše opisani neželeni učinki med uporabo kvetiapina so somnolenca, omotica, suha usta, blaga astenija, zaprtje, tahikardija, ortostatska hipotenzija in dispepsija.

Tako kot druga antipsihotična zdravila je bil tudi kvetiapin povezan s povečanjem telesne mase, sinkopo, nevroleptičnim malignim sindromom, levkopenijo, nevtropenijo in perifernimi edemi.

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem s kvetiapiinom, je navedena v spodnji preglednici, v skladu z obliko, ki jo priporoča Council for International Organizations of Medical Sciences (Delovna skupina CIOMS III; 1995).

Pogostnosti neželenih dogodkov so razvrščene takole:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),

zelo redki ($< 1/10.000$),

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
<i>Zelo pogosti:</i>	zmanjšanje hemoglobina ²³
<i>Pogosti:</i>	Levkopenija ^{1, 29} , zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje števila eozinofilcev ²⁸
<i>Občasni:</i>	trombocitopenija, anemija, zmanjšanje števila krvnih ploščic ¹⁴
<i>Redki:</i>	agranulocitoza ²⁷
<i>Neznana pogostnost:</i>	nevtropenija ¹
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
<i>Občasni:</i>	preobčutljivost (vključno z alergičnimi kožnimi reakcijami)
<i>Zelo redki:</i>	anafilaktična reakcija ⁶
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	
<i>Pogosti:</i>	hiperprolaktinemija ¹⁶ , zmanjšanje celokupnega T ₄ ²⁵ , zvišanje prostega T ₄ ²⁵ , zmanjšanje celokupnega T ₃ ²⁵ , zvišanje TSH ²⁵
<i>Občasni:</i>	zmanjšanje prostega T ₃ ²⁵ , hipotiroidizem ²²
<i>Zelo redki:</i>	neppravilno izločanje antidiuretičnega hormona
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
<i>Zelo pogosti:</i>	zvišanje serumske koncentracije trigliceridov ^{11,31}
	zvišanje celokupnega holesterola (pretežno

	LDL holesterola) ^{12,31} zmanjšanje HDL holesterola ^{18,31} , povečanje telesne mase ^{9,13}
Pogosti:	povečan apetit, zvišanje glukoze v krvi do hiperglikemičnih nivojev ^{7,31}
Občasni:	hiponatriemija ²⁰ , sladkorna bolezen ^{1,5,6}
Redki:	metabolični sindrom ³⁰
Psihiatrične motnje	
Pogosti:	nenavadne sanje in nočne more samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje ²¹
Redki:	somnambulizem in sorodne reakcije, kot je govorjenje v spanju in s spanjem povezane motnje hranjenja
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti:	omotica ^{4,17} , somnolenca ^{2,17} , glavobol
Pogosti:	sinkopa ^{4,17} , ekstrapiramidni simptomi ^{1,22} , dizartrija
Občasni:	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, tardivna diskinezija ^{1,6}
Očesne bolezni	
Pogosti:	zamegljen vid
Srčne bolezni	
Pogosti:	tahikardija ⁴ , palpitacije ²⁴
Občasni:	podaljšanje intervala QT ^{1,13,19} , bradikardija ³³
Žilne bolezni	
Pogosti:	ortostatska hipotenzija ^{4,17}
Redki:	venski tromboembolizem ¹
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti:	rinitis, dispneja ²⁴
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti:	suha usta
Pogosti:	zaprtje, dispepsija, bruhanje ²⁶
Občasni:	disfagija ⁸
Redki:	pankreatitis ¹
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti:	zvišanje serumskih transaminaz (ALT, AST) ³ , zvišanje ravni gama-GT ³
Redki:	zlatenica ⁶ , hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Zelo redki:	angioedem ⁶ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁶
Neznana pogostnost:	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo redki:	rabdomioliza
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	
Neznana pogostnost:	neonatalni odtegnitveni sindrom ³²
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasni:	seksualna disfunkcija
Redki:	priapizem, galaktoreja, otekanje prsi, menstrualne motnje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	odtegnitveni simptomi ^{1,10}
Pogosti:	blaga astenija, periferni edemi, razdražljivost, pireksija
Redki:	maligni nevroleptični sindrom ¹ , hipotermija
Preiskave	
Redki:	zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze ¹⁵

1. Glejte poglavje 4.4.

2. Lahko se pojavi 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 (premik iz normalnih na $> 3X$ ULN kadarkoli) serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama-GT. Ta zvišanja so bila med nadaljevanjem zdravljenja s kvetiapihom ponavadi reverzibilna.
4. Tako kot druga antipsihotična zdravila z zaviralnim delovanjem na adrenergične receptorje alfa₁, 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. V zelo redkih primerih je bilo opisano poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni.
6. Izračuni pogostnosti teh neželenih učinkov zajemajo le podatke po trženju zdravila Kvetiapin Mylan s takojšnjim sproščanjem.
7. 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.
8. Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so zabeležili samo v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.
9. Na podlagi >7 % povečanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. Pojavi se pretežno v prvih tednih zdravljenja.
10. V akutnem, s placebom kontroliranim preskušanju (monoterapija), ki je ocenjeval umaknitvene sindrome, so opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, slabost, glavobol, diarejo, bruhanje, omotico in razdražljivost. Incidenca simptomov se je sigifikantno zmanjšala po enem tednu po odtegnitvi.
11. 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) vsaj v enem primeru.
12. Holesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,264$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru. Pogosto so opazili zvišanje LDL holesterola na ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Povprečna sprememba med bolniki z zvišanjem je bila 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
13. Glejte besedilo spodaj.
14. Število trombocitov ob enkratni priložnosti $<100 \times 10^9/L$.
15. Na podlagi poročil o neželenih učinkih v kliničnih raziskavah. Zvišanje krvnih vrednosti kreatin – fosfokinaze, ki ni povezana z malignim nevroleptičnim sindromom.
16. Nivo prolaktina (bolniki v starosti ≥ 18 let): > 20 µg/l ($>869,56$ pmol/l) moški, ženske > 30 µg/l ($>1304,34$ pmol/l) kadarkoli.
17. Lahko povzroči padce.
18. HDL holesterol: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) moški; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) ženske kadarkoli.
19. Pojavnost bolnikov s podaljšanjem intervala QTc iz <450 msec na ≥ 450 msec s povečanjem za ≥ 30 msec. V študijah kvetiapina, kontroliranih s placebom, je bila povprečna sprememba in pojavnost bolnikov s to spremembo v klinično pomembno spremembo pri kvetiapihu in placebo podobna.
20. Sprememba iz >132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l vsaj enkrat.
21. O samomorilnem razmišljanju in samomorilnem vedenju so poročali med jemanjem kvetiapina ali zgodaj po prenehanju jemanja (glejte poglavji 4.4 in 5.1)
22. Glejte poglavje 5.1
23. Zmanjšanje hemoglobina na ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) pri moških in ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) pri ženskah vsaj enkrat se je pojavilo pri 11 % bolnikov, ki so jemali kvetiapin pri vseh kliničnih preskušanjih, vključno z odprtimi raziskavami. Pri teh bolnikih je povprečno največje znižanje hemoglobina kadarkoli -1,5 g/dl.
24. O tem so navadno poročali ob tahikardiji, omotici, ortostatski hipotenziji in/ali globlji kardio/respiratorni bolezni.
25. Na osnovi spremembe osnovne vrednosti v potencialno klinično pomembno vrednost kadarkoli v vseh kliničnih testiranjih. Sprememba celokupnega T4, prostega T4, celokupnega T3 in prostega T3 so definirani kot $< 0,8 \times$ LLN (pmol/l) in sprememba TSH kot > 5 mIU/l kadarkoli.
26. Glede na povečano hitrost bruhanja starejših bolnikov (≥ 65 let).
27. Sprememba nevtrofilcev iz $\geq 1,5 \times 10^9/l$ na začetku na $< 0,5 \times 10^9/l$ kadarkoli med zdravljenjem.
28. Glede na spremembo iz osnovne vrednosti na potencialno klinično pomembno vrednost kadarkoli v vseh kliničnih testiranjih. Sprememba eozinofilcev je definirana kot $> 1 \times 10^9$ celic/l kadarkoli.
29. Glede na spremembo iz osnovne vrednosti na potencialno klinično pomembno vrednost kadarkoli v vseh kliničnih testiranjih. Sprememba WBC je definirana kot $\leq 3 \times 10^9$ celic/l kadarkoli.
30. Na osnovi poročil o neželenih dogodkih metaboličnega sindroma iz vseh kliničnih testiranj s kvetiapihom.
31. Pri nekaterih bolnikih v kliničnih raziskavah se je poslabšal več kot en metaboličen faktor teže, krvne glukoze in lipidov (glejte poglavje 4.4).
32. Glejte poglavje 4.6

33. Pojavi se lahko ob začetku ali kmalu po začetku zdravljenja in je povezana s hipotenzijo in/ali sinkopo. Pogostnost pojavljanja temelji na poročilih o neželenih učinkih bradikardije in sorodnih dogodkov v vseh kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom.

Primeri podaljšanja QT intervala, ventrikularne aritmije, nenadne nepojasnjene smrti, kardialnega aresta in 'torsades de pointes' so bili zelo redko poročani pri uporabi nevroleptikov in se vrednotijo kot razredni učinek (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Neželeni učinki, opisani zgoraj, se pojavljajo tudi pri otrocih in mladostnikih. V naslednji tabeli so povzeti neželeni učinki, ki se pojavijo bolj pogosto pri otrocih in mladostnikih (starih 10 do 17 let) kot pri odrasli populaciji ali neželeni učinki, ki jih pri odraslih niso opazili.

Pogostnosti neželenih dogodkov so razvrščene takole:

zelo pogosti (> 1/10),

pogosti (> 1/100, < 1/10),

občasni (> 1/1.000, < 1/100),

redki (>1/10.000, < 1/1.000),

zelo redki (< 1/10.000),

neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: povečan apetit

Preiskave

Zelo pogosti: povišanje prolaktina¹, zvišanje krvnega tlaka²

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: ekstrapiramidni simptomi³

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: razdražljivost⁴

1. Nivo prolaktina (bolniki, stari < 18 let): > 20 µg/l (>869,56 pmol/l) moški, ženske > 26 µg/l (>1130,428 pmol/l) kadarkoli. Manj kot 1 % bolnikov je imelo povečan nivo prolaktina >100 µg/l.
2. Na osnovi spremembe zgornjih klinično pomembnih mej (po kriterijih National Institutes of Health) ali zvišanja >20 mmHg za sistolični ali >10 mmHg za diastolični krvni tlak kadarkoli v dveh akutnih (3-6 tednov) s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih.
3. glejte poglavje 5.1.
4. Opomba: v primerjavi z odraslimi je pogostnost skladna tisti, ki so jo opazili pri odraslih, vendar je lahko razdražljivost povezana z drugimi kliničnimi zapleti pri otrocih in mladostnikih kot pri odraslih.

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

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

V kliničnih preskušanjih in v pomarketiških preskušanjih, kjer je bil vzet akuten prevelik odmerek 13,6 grama oziroma 6 gramov samega kvetiapina, so poročali o smrtnih primerih. Vendar pa so poročali tudi o preživetju bolnikov po akutnem prevelikem odmerjenju do 30 g kvetiapina. V poročilih iz obdobja trženja zdravila so zelo redko poročali o primerih prevelikega odmerjanja samega kvetiapina, s smrtnim izidom ali komo. Dodatno so ob prevelikem odmerjanju kvetiapina pri monoterapiji poročali o naslednjih dogodkih:

podaljšanjem intervalu QT, konvulzijah, epileptičnem napadu, rabdomiolizi, respiratorni depresiji, zadrževanju urina, zmedenosti, deliriju in/ali razdražljivosti.

Učinki prevelikega odmerjanja lahko bolj ogrožajo bolnike z obstoječo hudo srčnožilno boleznijo (glejte poglavje 4.4: Srce in ožilje).

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Specifični antidot za kvetiapin ni znan. Pri hudih znakih zastrupitve je potrebno pomisliti tudi na možnost zaužitja več različnih zdravil. Priporočljivi so ukrepi intenzivne nege, vključno z vzpostavljanjem in ohranjanjem odprtih dihalnih poti, zagotavljanjem ustrezne oksigenacije in ventilacije ter spremljanjem in podporo srčnožilnega sistema. Možnosti preprečevanja absorpcije pri prevelikem odmerjanju zdravila niso proučevali, po lastni presoji pa lahko se lahko pri hudi zastrupitvi uporabi izpiranje želodca in če je mogoče, najkasneje v eni uri po zaužitju. Lahko se razmisli o dajanju aktivnega oglja.

V primeru prevelikega odmerjanja s kvetiapihom, se refrakcijska hipotenzija zdravi s primernimi ukrepi kot so uporaba intravenskih tekočin in/ali simpatomimetikov. Izogibati se je potrebno adrenalinu in dopaminu, ker lahko beta stimulacija poslabša hipotenzijo v primeru s kvetiapihom povzročene alfa blokade.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antipsihotiki: diazepini, oksazepini in tiazepini.
Oznaka ATC: N05A H04

Mehanizem delovanja

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin in aktivni plazemski metabolit pri človeku, norkvetiapin, delujeta na široko vrsto nevrotansmitornih receptorjev. Kvetiapin in norkvetiapin imata afiniteto za možganske serotoninske (5HT₂) in dopaminske receptorje D₁ in D₂. Ta kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje in večja selektivnost za receptorje 5HT₂ v primerjavi z dopaminskimi receptorji D₂ prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim in manjši nagnjenosti k ekstrapiramidnim neželenim učinkom (EPS) kvetiapina v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Norkvetiapin ima dodatno visoko afiniteto za prenašalce noradrenalina (NET). Kvetiapin in norkvetiapin imata visoko afiniteto tudi za histaminske in adrenergične receptorje alfa₁, manjšo afiniteto za adrenergične receptorje alfa₂ in receptorje serotonina 5HT_{1A}. Afiniteta kvetiapina za holinergične muskarinske ali benzodiazepinske receptorje je majhna.

Farmakodinamični učinki

Kvetiapin je učinkovit v testih za ugotavljanje antipsihotičnega delovanja, npr. pri reakciji pogojenega izogibanja. Zavira tudi delovanje agonistov dopamina, izmerjeno na podlagi opazovanja vedenja ali elektrofiziološko, in zvišuje koncentracije presnovkov dopamina, kar je nevrokemijski indeks, ki kaže na zaviranje receptorjev D₂.

V predkliničnih raziskavah, ki napovejo nagnjenost k EPS, so pokazali, da kvetiapin ni kot drugi tipični antipsihotiki in ima netipičen profil. Kvetiapin pri kronični uporabi ne povzroča supersenzitivnosti dopaminskih receptorjev D₂. V odmerkih, ki učinkovito zavirajo dopaminske receptorje D₂, povzroča kvetiapin le šibko katalepsijo. Pri kronični uporabi kvetiapin deluje selektivno na limbični sistem, tako da zavira depolarizacijo v mezolimbicnih nevronih A10, ne pa tudi v nigrostriatnih dopaminergičnih nevronih A9. Pri akutni in kronični uporabi kvetiapin izkazuje minimalno nagnjenost k distoniji pri opicah vrste Cebus, ki so bile senzitivirane s haloperidolom ali zdravil še niso prejemale. Izsledki teh poskusov napovedujejo, da ima kvetiapin le minimalno nagnjenost k povzročanju EPS. Postavljena je bila tudi hipoteza, da imajo lahko zdravila z manjšo nagnjenostjo k povzročanju EPS tudi manjšo nagnjenost k povzročanju tardivne diskinezije (glejte poglavje 4.8).

Obseg do katerega norkvetiapin, metabolit kvetiapina, prispeva k farmakološki aktivnosti kvetiapina pri ljudeh, ni znan.

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

Rezultati treh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj pri bolnikih s shizofrenijo pri različnih odmerkih kvetiapina ne kažejo razlik glede pogostnosti EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov med skupino, ki je prejela kvetiapin in skupino, ki je prejela placebo. V nadzorovanem preskušanju s placebom z ustaljenimi odmerki kvetiapina v območju od 75 do 750 mg/dan niso dokazali povečanja EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov. Dolgoročna učinkovitost kvetiapina s takojšnjim sproščanjem za preprečevanje recidivov shizofrenije ni preverjena v slepih kliničnih preskušanjih. V odprtih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo je kvetiapin pri bolnikih, ki so se uvodoma odzvali na zdravljenje, učinkovito ohranil klinično izboljšanje med nadaljevanjem zdravljenja, kar nakazuje določeno dolgoročno učinkovitost.

Bipolarna motnja

V štirih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, od katerih so v dveh uporabili kvetiapin kot samostojno zdravljenje in v kombiniranem zdravljenju z litijem ali valproatom, so ocenjevali odmerke kvetiapina do 800 mg/dan pri zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod; opazili niso nobenih razlik v pogostnosti EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov med skupino, ki je prejela kvetiapin, in skupino, ki je prejela placebo.

V kliničnih preskušanjih so dokazali, da kvetiapin učinkovito zmanjšuje tako pozitivne kot negativne simptome shizofrenije. V enem primerjalno kliničnem preskušanju s klorpromazinom in v dveh s haloperidolom je kvetiapin pokazal podoben kratkotrajni učinek.

V kliničnih preskušanjih so dokazali, da je kvetiapin učinkovit pri obvladovanju maničnih simptomov pri bolnikih z bipolarno motnjo, bodisi kot samostojno zdravilo bodisi kot dodatno zdravljenje. V zadnjem tednu je bila povprečna mediana vrednost odmerka kvetiapina pri bolnikih, ki so se na zdravilo odzvali, približno 600 mg/dan, približno 85 % teh bolnikov pa je bilo v območju odmerkov med 400 in 800 mg/dan.

Za razliko od mnogih drugih antipsihotikov kvetiapin ne povzroča dolgotrajnejšega zvišanja koncentracije prolaktina, kar štejemo za lastnost atipičnih antipsihotikov. V klinični študiji večkratne uporabe stalnih odmerkov zdravila pri bolnikih s shizofrenijo ni bilo razlik med kvetiapihom (za celoten razpon priporočenih odmerkov) in placebom glede koncentracije prolaktina ob zaključku študije.

V štirih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z depresivnimi epizodami v okviru bipolarne motnje I ali II, z ali brez hitrega cikličnega poteka, je imelo 51 % s kvetiapihom zdravljenih bolnikov v 8. tednu vsaj 50 % izboljšanje glede na skupen rezultat MADRS, medtem, ko je bila vrednost pri bolnikih v skupini s placebom 37 %. Antidepresivni učinek je kvetiapina je posebej izstopal 8. dan (prvi teden). Pri jemanju kvetiapina se je glede na placebo pojavilo manj nepričakovanih epizod z zdravljenjem povzročene manije.

V nadaljevalnem zdravljenju so pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapihom, opazili trajanje antidepresivnega učinka (povprečno trajanje zdravljenja 30 tednov). Kvetiapin je zmanjšal nevarnost ponavljajočih se epizod (maničnih in depresivnih) za 49 %. Pri zdravljenju simptomov anksioznosti, povezanih z bipolarno depresijo, ocenjenih glede na povprečni odmik od osnovne ravni do 8. tedna v skupnem seštevku HAM-A, je bil kvetiapin učinkovitejši v primerjavi s placebom.

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 boljši kot placebo, kar zadeva čas do recidiva katerega koli 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, ki je prejela placebo in 95 (26,1 %) v skupini, ki je prejela litij. Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje s kvetiapihom, rezultati primerjave nadaljevalnega zdravljenja s kvetiapihom in prehod na litij kažejo, da prehod na litij ni povezan s podaljšanjem časa do naslednjega recidiva motnje razpoloženja.

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. Tveganje za recidiv se je zmanjšalo za 70 %. Kvetiapin so

uporabljali dvakrat na dan v skupnem odmerku od 400 do 800 mg na dan, kot kombinirano terapijo z litijem ali valproatom.

Klinična varnost

V kratkotrajnih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov podobna kot pri placebo (shizofrenija: 7,8 % s kvetiapihom, 8,0 % s placebo; bipolarna manija: 11,2 % s kvetiapihom in 11,4 % s placebo). V kratkotrajnih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri MDD in bipolarni depresiji je bil delež ekstrapiramidnih simptomov večji med prejemniki kvetiapina kot med prejemniki placebo. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina 8,9 % in med uporabo placebo 3,8 %. V kratkotrajnih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih monoterapije pri hudi depresivni motnji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo tablet kvetiapina s podaljšanim sproščanjem 5,4 % in med uporabo placebo 3,2 %. V kratkotrajnem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju monoterapije pri starejših bolnikih s hudo depresivno motnjo je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo tablet kvetiapina s podaljšanim sproščanjem 9,0 % in med uporabo placebo 2,3 %. Ne pri bipolarni depresiji ne pri MDD ni incidenca posameznih neželenih učinkov (npr. akatizije, ekstrapiramidne motnje, tremorja, diskinezije, distonije, nemira, nehotnih mišičnih kontrakcij, psihomotorične hiperaktivnosti in mišične rigidnosti) v nobeni terapevtski skupini presešla 4 %. V dolgotrajnih preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni motnji je bila skupna incidenca z zdravljenjem nastalih ekstrapiramidnih simptomov pri kvetiapihu in placebo podobna.

V kratkotrajnih, s placebom nadzorovanih študijah s stalnim odmerkom (od 50 do 800 mg/dan), ki so trajale od 3 do 8 tednov, se je prejemnikom kvetiapina 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 dnevnim odmerkom 800 mg); pri prejemnikih 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 z dnevnima odmerkoma 600 mg in 800 mg); pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo to povprečje 3,7 %.

Dolgotrajnejša preskušanja za preprečevanje ponovitev so imela odprto obdobje (ki je trajalo od 4 do 36 tednov); med odprtim obdobjem so bolniki prejeli kvetiapin, sledilo pa je randomizirano obdobje odtegnitve, med katerim 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, nadzorovanih s placebom, pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, incidenca možgansko-žilnih neželenih učinkov na 100 bolnik-let ni bila višja med bolniki, ki so prejeli kvetiapin, kot med tistimi, ki so prejeli placebo.

V vseh kratkotrajnih kliničnih preskušanjih, kjer so primerjali placebo z monoterapijo, pri bolnikih z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, je bila incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9 % pri bolnikih, ki so se zdravili s kvetiapihom v primerjavi z 1,3 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Incidenca sprememb na $> 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/l$ je bila med prejemniki kvetiapina in placebo enaka (0,2 %). V vseh kliničnih preskušanjih (nadzorovanih s placebom, odprtih, primerjanih z aktivnim zdravljenjem) pri bolnikih z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, je bila incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev na $< 0,5 \times 10^9/l$ med prejemniki kvetiapina 0,21 %.

V kratkotrajnih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih zdravljenja s kvetiapihom v enakih odmerkih, je bilo znižanje koncentracije ščitničnih hormonov povezano z odmerkom. Incidenca, potencialno klinično pomembnih sprememb vrednosti ščitničnih hormonov v teh preskušanjih: celotni T4: 3,4 % (kvetiapin), 0,6 % (placebo); prosti T4: 0,7 % (kvetiapin), 0,1 % (placebo); celotni T3: 0,54 % (kvetiapin), 0,0 % (placebo); prosti T3: 0,2 % (kvetiapin), 0,0 % (placebo). Incidenca zmanjšanja TSH: 3,2 % (kvetiapin), 2,7 % (placebo). V kratkotrajnih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih z monoterapijo, je bila incidenca recipročnih, potencialno klinično pomembnih znižanj koncentracij ščitničnih hormonov: T3 in TSH 0,0 % (kvetiapin in placebo), T4 in TSH: 0,1 % (kvetiapin), 0,0 % (placebo), ki na

splošno niso bile povezane s klinično simptomatskim hipotiroidizmom. V prvih 6 mesecih zdravljenja s kvetiapiinom je prišlo do največjega znižanja koncentracij celotnega in prostega T4, ki pa se med daljšim zdravljenjem niso dodatno zniževale. V skoraj vseh primerih je učinek na celotni in prosti T4 po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom izginil, ne glede na trajanje zdravljenja. Pri osmih bolnikih, ki so jim merili TBG, so vrednosti TBG ostale nespremenjene.

Katarakte/zamotnitev očesne leče

V kliničnih preskušanjih, kjer so ocenjevali vpliv kvetiapina (200-800 mg/dan) na nastanek katarakte, v primerjavi z risperidonom (2-8 mg/dan) pri bolniki s shizofrenijo ali shizofrenimi motnjami, odstotek bolnikov s povečano stopnjo motnosti očesne leče, pri kvetiapiinu ni bil višji (4%) v primerjavi z risperidonom (10%) pri bolnikih, ki zdravilo prejemali vsaj 21 mesecev.

Pediatrična populacija

Učinkovitost in varnost kvetiapina so preučevali v 3-tedenski, s placebom nadzorovani študiji zdravljenja manije (284 bolnikov iz ZDA, starih 10-17 let). Približno 45 % populacije bolnikov je imelo dodatno diagnosticirano tudi ADHD. Dodatno so izvedli tudi 6-tedensko, s placebom nadzorovano študijo zdravljenja shizofrenije (222 bolnikov, starih 10-17 let). Bolniki z znanim pomanjkljivim odzivom na kvetiapin, so bili v obeh študijah izključeni. Zdravljenje s kvetiapiinom so začeli s 50 mg/dan in 2. dan odmerek povečali na 100 mg/dan. Nato so odmerek s titriranjem poviševali po 100 mg/dan, 2-3 krat na dan do ciljnega odmerka (manija 400-600 mg/dan, shizofrenija 400-800 mg/dan).

V raziskavi, ki je preučevala zdravljenje manije, je bila sprememba povprečne vrednosti LS v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, opredeljena kot izboljšanje celotnega seštevka po YMRS ocenjevalni lestvici (aktivna učinkovina minus placebo) za kvetiapin (400 mg/dan) -5,21 in (600 mg/dan) -6,56. Rezultati za bolnike, ki so se na zdravljenje odzvali (izboljšanje po YMRS ocenjevalni lestvici za vsaj 50 %) so bili v za kvetiapin: (400 mg/dan) 64 %, (600 mg/dan) 58 % in 37 % za placebo.

V raziskavi, ki je preučevala zdravljenje shizofrenije, je bila sprememba povprečne vrednosti LS v primerjavi z izhodiščem celotnega seštevka po PANSS (aktivna učinkovina minus placebo) za kvetiapin (400 mg/dan) -8,16 in (800 mg/dan) -9,29. Glede na število bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje; celotni seštevka po PANSS zmanjšan v primerjavi z izhodiščem za vsaj 30 %, tako nizki (400 mg/dan) kot visoki (800 mg/dan) odmerek kvetiapina nista bila učinkovitejša od placeba. Pri zdravljenju manije in shizofrenije je pri uporabi višjih odmerkov odzivnost na zdravljenje slabša.

Za to starostno skupino ni na voljo podatkov o odmerku za preprečevanje recidiva bolezni.

Dodatni podatki o varnosti kvetiapina izhajajo iz odprte, 26-tedenske raziskave, ki je preučevala podaljšano zdravljenje bolnikov z akutnimi primeri bolezni (n= 380 bolnikov), ki so prejemali odmerke od 400-800 mg/dan. V primerjavi z odraslimi bolniki, so pri otrocih in mladostnikih pogosteje poročali o zvišanju krvnega pritiska, povečanem apetitu, ekstrapiramidnih simptomih in zvišanju serumskih koncentracij prolaktina (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ekstrapiramidni simptomi

V kratkotrajni, s placebom nadzorovani študiji monoterapije pri mladostnikih (starih 13-17 let) s shizofrenijo, je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov pri kvetiapiinu 12,9 % in 5,3 % pri placebu. Incidenca posameznih neželenih učinkov (akatzija, tremor, ekstrapiramidna motnja, hipokinezija, nemir, psihomotorična hiperaktivnost, mišična togost, diskinezija) pa v nobeni skupini ni presegla 4,1 %. V kratkotrajni, s placebom nadzorovani študiji monoterapije pri otrocih in mladostnikih (starih 10-17 let) z bipolarno motnjo, je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov pri kvetiapiinu 3,6 % in 1,1 % pri placebu. V dolgotrajni, odprti raziskavi shizofrenije in bipolarni manije je bila skupna incidenca z zdravljenjem nastalih EPS 10 %.

Pridobivanje telesne mase

V kratkotrajnih raziskavah pri pediatričnih bolnikih (starih 10-17 let) je 17 % bolnikov, zdravljenih s kvetiapiinom in 2,5 % bolnikov, zdravljenih s placebom, pridobilo ≥ 7 % telesne mase. Pri prilagoditvi za normalno rast čez daljše obdobje so za merjenje klinično pomembne spremembe uporabili zvišanje standardnega odklona za najmanj 0,5 od začetne vrednosti indeksa telesne mase (BMI). Kriterij je doseglo 18,3 % bolnikov, zdravljenih s kvetiapiinom najmanj 26 tednov.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

V kratkotrajnih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pediatričnih bolnikov s shizofrenijo, je bila incidenca s samomorom povezanih dogodkov pri bolnikih, starih manj kot 18 let za kvetiapin 1,4 % (2/147) in za placebo 1,3 % (1/75). V kratkotrajnih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pediatričnih bolnikov z bipolarno manijo je bila incidenca s samomorom povezanih dogodkov pri bolnikih, starih manj kot 18 let za kvetiapin 1,0 % (2/193) in za placebo 0 % (0/90).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kvetiapin se po peroralnem vnosu dobro absorbira in obsežno presnavlja. Jemanje zdravila s hrano ne vpliva bistveno na biološko uporabnost kvetiapina.

Porazdelitev

Približno 83 % kvetiapina se veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Najvišje molarne koncentracije aktivnega presnovka norkvetiapina v ravnotežnem stanju so 35 % deleža opaženega pri kvetiapinu.

Klinična preskušanja so pokazala, da je kvetiapin učinkovit pri uporabi dvakrat na dan. Ta izsledek dodatno podpirajo podatki, dobljeni v študiji z uporabo pozitronske emisijske tomografije (PET), ki je pokazala, da ostanejo pri kvetiapinu receptorji 5HT₂ in D₂ zasedeni do 12 ur. Varnosti in učinkovitosti odmerkov, večjih od 800 mg na dan, niso ocenjevali.

Metabolizem

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih. Po vnosu radioaktivno označenega kvetiapina predstavlja delež osnovne spojine manj kot 5 % v količini nespremenjenega zdravila, ki se izloči s sečem ali blatom. Približno 73% radioaktivnosti se izloči s sečem in 21 % z blatom.

Raziskave *in vitro* so pokazale, da je encim CYP3A4 glavni encim, odgovoren za presnovo kvetiapina, ki poteka prek citokroma P450. Norkvetiapin v glavnem nastane in se odstranjuje preko CYP3A4.

V farmakokinetičnih preskušanjih z večkratnimi odmerki kvetiapina, so zdravim prostovoljcem aplicirali kvetiapin pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem s ketokonazolom. Sočasno jemanje s ketokonazolom je za 235% povečalo povprečno C_{maks} in za 522% povečalo povprečno AUC kvetiapina, ter za 84% zmanjšalo povprečni očistek po peroralni aplikaciji. Povprečni razpolovni čas (t_{1/2}) kvetiapina se je iz 2,6 ur podaljšal na 6,8 ur, povprečni t_{maks} pa je ostal nespremenjen.

Kvetiapin in več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapinom) je šibkih zaviralcev aktivnosti encimov človeškega citokroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4 *in vitro*. *In vitro* CYP inhibicija je bila opažena samo pri koncentracijah, ki za približno 5 do 50-krat presegajo koncentracije opažene v razponu odmerkov 300 do 800 mg/dan pri človeku. Dobljeni rezultati raziskav *in vitro* kažejo, da ni verjetno, da bi kvetiapin pri sočasni uporabi z drugimi zdravili klinično pomembno zaviral presnovo drugega zdravila, ki poteka prek citokroma P450. Študije na živalih kažejo, da kvetiapin lahko inducira encime citokroma P450. V specifičnih študijah medsebojnega delovanja pri bolnikih s psihozo po jemanju kvetiapina niso opazili povečanja aktivnosti citokroma P450.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja kvetiapina in norkvetiapina je približno 7 oziroma 12 ur.

V povprečju se < 5% molarne deleža frakcije prostega kvetiapina in človeškega aktivnega plazemskega metabolita norkvetiapina, izloči z urinom.

Linearnost/Nelinearnost

Farmakokinetika kvetiapina in norkvetiapina je linearna znotraj odobrenega razpona odmerkov.

Posebne populacije

Datum zadnje revizije: 20.3.2014

JAZMP-IA/031/G 20.03.2014

stran 16 od 19

Spol

Kinetika kvetiapina se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

Starejši bolniki

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

Ledvična okvara

Pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (očistek kreatinina je manjši od 30 ml/min/1,73 m²) je povprečni plazemski očistek kvetiapina manjši za približno 25 %, čeprav so individualne vrednosti očistkov znotraj območja, ki velja za zdrave osebe.

Jetрна okvara

Povprečni plazemski očistek kvetiapina se pri bolnikih z znano jetrno okvaro (stabilna alkoholna ciroza) zmanjša za približno 25 %. Ker se kvetiapin obsežno presnovi v jetrih, je pri skupini bolnikov z jetrno okvaro pričakovati njegove zvišane koncentracije v plazmi. Pri teh bolnikih je potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacijaOtroci in mladostniki (stari 10 do 17 let)

Farmakokinetični podatki so zbrani na devetih otrocih, starih 10 do 12 let in 12 mladostnikih, na ustaljenem zdravljenju s 400 mg kvetiapina dvakrat na dan. V stacionarnem stanju so bili normalizirani odmerki plazemskih vrednosti osnovne spojine, kvetiapina, pri otrocih in mladostnikih (starih 10-17 let) podobni kot pri odraslih. Vendar pa je bila C_{max} pri otrocih na zgornjem delu razpona opaženega pri odraslih. AUC in C_{max} aktivnega metabolita, norkvetiapina, sta bili višji, za približno 62 % in 49 % pri otrocih (starih 10-12 let) ter 28 % in 14 % pri mladostnikih (starih 13-17 let), v primerjavi z odraslimi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Iz številnih *in vitro* in *in vivo* študij ni dokazov o genotoksičnosti zdravila.

Pri laboratorijskih živalih so pri klinično pomembnih ravneh izpostavljenosti opazili naslednje spremembe, ki pa še niso bile potrjene v dolgoročnih kliničnih raziskavah. Pri podganah so opazili nalaganje pigmenta v žlezo ščitnice, pri opicah vrste *Cynomolgus* so opazili hipertrofijo folikularnih celic ščitnice, znižanje koncentracije T3 v plazmi, znižanje koncentracije hemoglobina in zmanjšanje števila eritrocitov in levkocitov; pri psih pa zamotnitev očesne leče in katarakte. (Za katarakte/zamotnitev očesne leče glejte poglavje 5.1).

Ob upoštevanju teh podatkov je treba pri zdravljenju s kvetiapihom pretehtati koristi in tveganja za bolnika.

6. FARMACEVTSKI PODATKI**6.1 Seznam pomožnih snovi**Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
povidon K30
magnezijev stearat
natrijev karboksimetilškrob (tip A)
kalcijev hidrofosfat dihidrat

Obloga tablete

hipromeloza
titanov dioksid (E171)

25 mg tablete vsebujejo tudi:
makrogol 400

rdeči železov oksid (E172)

100 mg tablete vsebujejo tudi:
makrogol 6000
rumeni železov oksid (E172)
smukec

200 mg tablete vsebujejo tudi:
makrogol 400
polisorbat 80

300 mg tablete vsebujejo tudi:
makrogol 400
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebni posebni pogoji shranjevanja.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC, PVdC in aluminija.

Pakiranja vsebujejo po 1, 3, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ali 100 tablet.

25 mg tablete: perforirani enoodmerni pretisni omot s 6 x 1 tableto v pakiranju

25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg tablete: perforirani enoodmerni pretisni omot s 60 x 1 tableto v pakiranju

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Plastenke iz HDPE s PP zaporko.

Plastenke vsebujejo po 60, 84, 90, 98, 100, 250, 500 ali 1000 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Velika Britanija

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

Kvetiapin Mylan 25 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-2328/12

Kvetiapin Mylan 100 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-2329/12

Kvetiapin Mylan 200 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-2330/12

Kvetiapin Mylan 300 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-2331/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04.09.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 23.11.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.03.2014