

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kvetiapin Lek 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 50 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožne snovi z znanim učinkom

140,925 mg laktoze monohidrat in 5,1 mg natrija na tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete barve breskve z vtisnjeno oznako 'Q50' na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Opomba: Premer tablete je $11,2 \pm 0,2$ mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kvetiapin Lek je indicirano za:

- zdravljenje shizofrenije
- zdravljenje bipolarnе motnje:
 - o za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji,
 - o za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji,
 - o za preprečevanje ponavljanja epizod manije ali depresije pri bolnikih z bipolarno motnjo, ki so se predhodno odzvali na zdravljenje s kvetiapihom.
- kot dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bolnikih z veliko depresivno motnjo (MDD - *Major Depressive Disorder*), ki so imeli suboptimalni odziv na monoterapijo z antidepresivom (glejte poglavje 5.1). Pred uvedbo zdravljenja mora zdravnik upoštevati varnostni profil zdravila Kvetiapin Lek (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za vsako indikacijo obstajajo različne sheme odmerjanja. Zato je treba zagotoviti, da bolniki dobijo jasne informacije o ustreznem odmerku za njihovo bolezen.

Odrasli

Za zdravljenje shizofrenije in zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji

Zdravilo Kvetiapin Lek je treba vzeti vsaj eno uro pred obrokom. Dnevni odmerek na začetku zdravljenja je 300 mg 1. dan in 600 mg 2. dan. Priporočeni dnevni odmerek je 600 mg, vendar se lahko, če je klinično upravičeno, odmerek poveča na 800 mg na dan. Odmerek je

treba prilagoditi v razponu učinkovitih odmerkov od 400 mg do 800 mg na dan, odvisno od kliničnega odziva in bolnikovega prenašanja zdravila. Za vzdrževalno zdravljenje shizofrenije odmerka ni treba prilagajati.

Za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji

Zdravilo Kvetiapin Lek je treba vzeti pred spanjem. Celokupni dnevni odmerek v prvih štirih dneh zdravljenja je 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 je prejela odmerek 600 mg, niso zaznali dodatne koristi v primerjavi s skupino bolnikov, ki je prejela odmerek 300 mg (glejte poglavje 5.1). Posameznim bolnikom lahko koristi odmerek 600 mg. Odmere, večje od 300 mg, mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bipolarni motnje. Klinična preskušanja so pokazala, da lahko pri posameznih bolnikih, v primeru skrbi glede tolerance, razmislimo o zmanjšanju odmerka na najmanj 200 mg.

Za preprečevanje ponavljanja epizod bipolarni motnje

Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje bipolarni motnje z zdravilom Kvetiapin Lek, je za preprečevanje ponavljanja maničnih, mešanih ali depresivnih epizod priporočljivo zdravljenje nadaljevati z enakim odmerkom zdravila Kvetiapin Lek pred spanjem. Odmerek zdravila Kvetiapin Lek je mogoče prilagoditi glede na klinični odziv in prenašanje posameznega bolnika v razponu od 300 mg do 800 mg/dan. Pomembno je, da za vzdrževalno zdravljenje uporabimo najmanjši še učinkovit odmerek zdravila.

Kot dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri veliki depresivni motnji

Zdravilo Kvetiapin Lek je treba vzeti pred spanjem. Dnevni odmerek na začetku zdravljenja je 50 mg 1. in 2. dan ter 150 mg 3. in 4. dan. Antidepresivni učinek je bil pri kratkotrajnih preskušanjih dodatnega zdravljenja s kvetiapihom (poleg amitriptilina, bupropiona, citaloprama, duloksetina, escitaloprama, fluoksetina, paroksetina, sertralina in venlafaksina - glejte poglavje 5.1) opažen pri 150 mg in 300 mg/dan, pri kratkotrajnih preskušanjih monoterapije pa pri 50 mg/dan. Pri večjih odmerkih obstaja povečano tveganje za neželene učinke. Zdravnik mora zato poskrbeti, da je za zdravljenje uporabljen najmanjši učinkoviti odmerek, začenši s 50 mg/dan. Potreba po povečanju odmerka s 150 mg na 300 mg/dan mora temeljiti na oceni posameznega bolnika.

Prehod s kvetiapina v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem

Za enostavnejše odmerjanje lahko bolniki, ki se trenutno zdravijo z deljenimi odmerki kvetiapina v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem, preidejo na zdravilo Kvetiapin Lek tablete s podaljšanim sproščanjem v enakem celokupnem dnevnem odmerku, ki ga vzamejo enkrat na dan. Potrebne utegnejo biti individualne prilagoditve odmerka.

Starejši

Tako kot druga antipsihotična in antidepresivna zdravila je potrebno zdravilo Kvetiapin Lek pri starejših uporabljati previdno, še posebej v začetnem obdobju uporabe. Morda bo odmerek zdravila Kvetiapin Lek potrebno titrirati počasneje in morda bo dnevni terapevtski odmerek manjši kot pri mlajših bolnikih. Povprečni plazemski očistek kvetiapina je bil pri starejših bolnikih za 30 do 50 % manjši kot pri mlajših bolnikih. Pri starejših bolnikih je treba zdravljenje začeti z odmerkom 50 mg/dan. Odmerek je mogoče povečevati po 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, odvisno od kliničnega odziva in prenašanja pri posameznem bolniku.

Pri starejših bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami pri MDD je odmerjanje treba začeti s 50 mg/dan prve 3 dni, nato je treba odmerek 4. dan povečati na 100 mg/dan in 8. dan na 150 mg/dan. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek, začenši s 50 mg/dan. Če je na

podlagi ocene posameznega bolnika odmerek treba povečati na 300 mg/dan, se tega ne sme narediti prej kot 22. dan zdravljenja.

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

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 Lek uporabljati previdno, še posebej v začetnem obdobju zdravljenja. Pri bolnikih z okvaro jeter je treba zdravljenje začeti z odmerkom 50 mg/dan. Odmerek je mogoče povečevati po 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, odvisno od kliničnega odziva in prenašanja pri posameznem bolniku.

Pediatrična populacija

Zdravilo Kvetiapin Lek ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni podatkov, ki bi podpirali uporabo pri tej starostni skupini. Razpoložljivi dokazi, pridobljeni iz s placebom primerjanih kliničnih preskušanj, so predstavljeni v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2.

Vsi režimi odmerjanja s to jakostjo zdravila Kvetiapin Lek niso možni in na voljo so druga registrirana zdravila, ki vsebujejo kvetiapin.

Način uporabe

Zdravilo Kvetiapin Lek je treba jemati enkrat na dan, brez hrane. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih ne sme lomiti, žvečiti ali drobiti.

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasna uporaba zaviralcev citokroma P450 3A4, kot so zaviralci proteaz HIV, azolni antimikotiki, eritromicin, klaritromicin in nefazodon, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Dolgoročna učinkovitost in varnost pri bolnikih z veliko depresivno motnjo (MDD) nista bili ocenjeni v primeru uporabe kot dodatno zdravilo, ocenjeni pa sta bili dolgoročna učinkovitost in varnost monoterapije pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

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 z uporabo kvetiapina so pokazala, da so poleg znanega varnostnega profila, ugotovljenega pri odraslih (glejte poglavje 4.8), nekateri neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih pogostejši kot pri odraslih (povečan apetit, zvišanje prolaktina v serumu, bruhanje, rinitis in sinkopa) ali imajo lahko drugačne posledice za otroke in mladostnike (ekstrapiramidni simptomi in razdražljivost). Pojavil pa se je tudi neželeni učinek, ki pred tem ni bil opažen v študijah pri

odraslih (zvišan krvni tlak). Pri otrocih in mladostnikih so opazili tudi spremembe v preiskavah delovanja ščitnice.

Poleg tega dolgoročne varnostne posledice zdravljenja s kvetiapihom v povezavi z rastjo in dozorevanjem niso bile raziskane pri zdravljenju, daljšem od 26 tednov. Dolgoročne posledice za kognitivni in vedenjski razvoj niso znane.

V s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih je bil kvetiapih povezan s povečano pojavnostjo ekstrapiramidnih simptomov (EPS) v primerjavi s placebom pri bolnikih, zdravljenih zaradi shizofrenije, bipolarni manije in bipolarni depresije (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 povezani dogodki). To tveganje obstaja dokler ne pride do znatnega izboljšanja bolezni (remisije). Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je potrebno bolnike skrbno spremljati, vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi okrevanja lahko poveča. Poleg tega morajo zdravniki upoštevati možno tveganje s samomorom povezanih dogodkov po nenadnem prenehanju zdravljenja s kvetiapihom zaradi znanih dejavnikov tveganja, povezanih z zdravljeno boleznijo.

Druga psihiatrična stanja, za katera se predpisuje kvetiapih, so lahko prav tako povezana s povečanim tveganjem za dogodka, povezane s samomorom. Poleg tega so lahko ta stanja dodatno prisotna pri velikih depresivnih epizodah. Zato je treba pri zdravljenju drugih psihiatričnih bolezni upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju velikih depresivnih epizod.

Znano je, da pri bolnikih, ki imajo s samomorom povezane dogodke v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne naravnosti pred začetkom zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Meta-analiza s placebom primerjanih kliničnih preskušanj z uporabo antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi boleznimi 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 na začetku zdravljenja in po vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike, zlasti tiste z velikim tveganjem, skrbno spremljati. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršno koli klinično poslabšanje, samomorilno vedenje ali razmišljanje in na neobičajne spremembe v vedenju ter da se morajo v primeru pojava teh simptomov nemudoma posvetovati z zdravnikom.

V kratkotrajnih s placebom primerjanih kliničnih študijah pri bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji so ugotovili povečano tveganje s samomorom povezanih dogodkov pri mladih odraslih bolnikih (mlajših od 25 let), ki so prejeli kvetiapih (3,0 %), v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo (0 %). V kliničnih študijah pri bolnikih z MDD je bila incidenca s samomorom povezanih dogodkov, zabeleženih med mladimi odraslimi bolniki (mlajšimi od 25 let) pri zdravljenju s kvetiapihom 2,1 % (3/144), s placebom pa 1,3 % (1/75). Populacijska retrospektivna študija o uporabi kvetiapina za zdravljenje bolnikov z veliko depresivno motnjo je pokazala povečano tveganje za samopoškodovanje in samomor pri bolnikih, starih od 25 do 64 let, ki v anamnezi niso imeli samopoškodovanja, med uporabo kvetiapina z drugimi antidepresivi.

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 opažali v kliničnih študijah, je treba bolnikove presnovne parametre oceniti ob uvedbi zdravljenja, spremembe teh parametrov pa redno spremljati tekom celotnega obdobja 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 pri zdravljenju bolnikov z velikimi depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji in bolnikov z MDD povezan s povečano incidenco ekstrapiramidnih simptomov (EPS), v primerjavi s placebom (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Uporaba kvetiapina je bila povezana s pojavom akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali mučen nemir ter potreba po gibanju, ki jo pogosto spremlja nezmožnost, da bi bolnik stal ali sedel pri miru. Pojav akatizije je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo ti simptomi, je lahko povečanje odmerka škodljivo.

Tardivna diskinezija

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

Zaspanost in omotica

Zdravljenje s kvetiapihom je bilo povezano z zaspanostjo in sorodnimi simptomi, npr. sedacijo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih pri zdravljenju bolnikov z bipolarno depresijo in veliko depresivno motnjo so se po navadi pojavili v prvih 3 dneh zdravljenja in so bili pretežno blagi do zmerni.

Bolniki, pri katerih se pojavi huda zaspanost, lahko potrebujejo pogostejše kontrole vsaj 2 tedna od pojava zaspanosti ali do izboljšanja simptomov. Morda bo potrebno razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Ortostatska hipotenzija

Zdravljenje s kvetiapihom je bilo povezano z ortostatsko hipotenzijo in spremljajočo omotico (glejte poglavje 4.8), ki se tako kot zaspanost po navadi pojavi med uvodnim obdobjem prilagajanja odmerka. To lahko poveča pojavljanje poškodb zaradi nezgode (padci), zlasti pri starejši populaciji. Zato je treba bolnikom naročiti, naj bodo previdni, dokler ne spoznajo možnih učinkov zdravlila.

Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, možgansko-žilno boleznijo ali drugimi stanji, ki povzročajo nagnjenost k hipotenziji. Če se pojavi ortostatska hipotenzija, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali bolj postopni titraciji, še posebej pri bolnikih z obstoječo srčno-žilno boleznijo.

Sindrom apneje med spanjem

Pri bolnikih, ki so jemali kvetiapin, so poročali o sindromu apneje med spanjem. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralce osrednjega živčnega sistema in imajo v anamnezi apnejo med spanjem ali pri njih obstaja tveganje zanjo, na primer pri bolnikih s prekomerno telesno maso/debelostjo ali bolnikih moškega spola, je treba kvetiapin uporabljati previdno.

Konvulzije

V primerjanih kliničnih preskušanjih ni bilo razlike v incidenci konvulzij pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapihom ali s placebom. Podatkov o incidenci konvulzij pri bolnikih z anamnezo

konvulzij ni na voljo. Kot pri drugih antipsihotikih je priporočljiva previdnost pri zdravljenju bolnikov z anamnezo konvulzij (glejte poglavje 4.8).

Nevroleptični maligni sindrom

Pojav nevroleptičnega malignega sindroma je bil povezan z antipsihotičnim zdravljenjem, vključno s kvetiapihom (glejte poglavje 4.8). Med kliničnimi znaki so hipertermija, spremenjeno duševno stanje, mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost in povečane vrednosti kreatinfosfokinaze. Če se pojavijo znaki nevroleptičnega malignega sindroma, je treba zdravljenje s kvetiapihom ukiniti in poskrbeti za ustrezno terapijo.

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 trženja zdravila so se nekateri primeri končali s smrtjo. Med možnimi dejavniki tveganja za nevtropenijo sta že prisotno majhno število levkocitov in anamneza nevtropenije, izzvane z zdravili. Vendar so se nekateri primeri pojavili pri bolnikih brez obstoječih dejavnikov tveganja. Pri bolnikih s številom nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$ je treba uporabo kvetiapina ukiniti. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jim kontrolirati 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, ter jo obravnavati, kot je klinično primerno.

Bolnikom je treba naročiti, da morajo nemudoma obvestiti zdravnika, če se jim kadar koli med zdravljenjem s kvetiapihom pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na agranulocitozo ali okužbo (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.

Antiholinergični (muskarinski) učinki

Norkvetiapih, aktivni presnovek kvetiapina, ima zmerno do močno afiniteto za več podtipov muskarinskih receptorjev. To prispeva k neželenim učinkom, ki odražajo antiholinergične učinke, kadar se kvetiapih uporablja v priporočenih odmerkih, pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki imajo antiholinergične učinke, in pri prevelikem odmerjanju.

Kvetiapih je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki imajo antiholinergične (muskarinske) učinke. Kvetiapih je treba uporabljati previdno pri bolnikih s trenutno diagnozo ali pri bolnikih, ki imajo v anamnezi retenco urina, klinično pomembno hipertrofijo prostate, obstrukcijo črevesja ali sorodna stanja, zvišan intraokularni pritisk ali glavkom zaprtega zakotja (glejte poglavja 4.5, 4.8, 5.1 in 4.9).

Medsebojna delovanja

Glejte tudi poglavje 4.5.

Sočasna uporaba kvetiapina z močnim induktorjem jetrnih encimov, kot sta karbamazepin ali fenitoin, bistveno zmanjša plazemske koncentracije kvetiapina, kar bi lahko vplivalo na učinkovitost zdravljenja s kvetiapihom. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, se lahko zdravljenje s kvetiapihom uvede le, če zdravnik oceni, da so koristi uporabe kvetiapina večje od tveganja opustitve induktorja jetrnih encimov. Pomembno je, da vsako spreminjanje odmerka induktorja poteka postopoma. Če je potrebno, se induktor nadomesti z neinduktorjem (npr. natrijevim valproatom).

Telesna masa

Pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, so poročali o povečanju telesne mase. Zato je te bolnike treba spremljati ter postopati, kot je klinično primerno in v skladu z veljavnimi smernicami o uporabi antipsihotikov (poglavji 4.8 in 5.1).

Hiperglikemija

Redko so poročali o hiperglikemiji in/ali pojavu ali poslabšanju sladkorne bolezni, občasno s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih so poročali o predhodnem povečanju telesne mase, kar bi lahko bil predispozicijski dejavnik. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje v skladu z veljavnimi smernicami za antipsihotike. Bolnike, ki se zdravijo s katerim koli antipsihotikom, vključno s kvetiapiinom, je treba spremljati glede znakov in simptomov hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost), bolnike, ki imajo sladkorno bolezen ali dejavnike tveganja zanj, pa redno kontrolirati glede stanja glukoze. Redno je treba kontrolirati telesno maso.

Lipidi

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

Podaljšanje intervala QT

Kvetiapiin v kliničnih preskušanjih in pri uporabi v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila ni bil povezan z dolgotrajnim podaljšanjem absolutnih QT intervalov. V obdobju trženja zdravila so poročali o podaljšanju intervala QT pri terapevtskih odmerkih kvetiapina (glejte poglavje 4.8) in pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Tako kot pri drugih antipsihotikih, je tudi pri kvetiapiinu potrebna previdnost, kadar se predpisuje bolnikom s srčno-žilnimi boleznimi ali družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT. Previdnost je potrebna tudi, kadar se kvetiapiin predpisuje skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT ali sočasno z nevroleptiki, zlasti pri starejših, 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 v obdobju trženja zdravila so poročali o kardiomiopatiji in miokarditisu, a vzročna povezanost s kvetiapiinom ni bila dokazana. Pri bolnikih s sumom na kardiomiopatijo ali miokarditis je treba zdravljenje s kvetiapiinom ponovno pretehtati.

Odtegnitev

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

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

Kvetiapiin ni odobren za zdravljenje psihoze, povezane z demenco.

V randomiziranih, s placebom primerjanih preskušanjih so v populaciji bolnikov z demenco ob uporabi nekaterih atipičnih antipsihotikov opazili približno 3-kratno povečanje tveganja za možgansko-žilne neželene učinke. Mehanizem tega povečanega tveganja ni znan. Povečanega tveganja ni mogoče izključiti za druge antipsihotike ali druge populacije bolnikov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap je treba kvetiapiin uporabljati previdno.

V meta-analizi atipičnih antipsihotikov so poročali, da je pri starejših bolnikih, ki imajo psihozo, povezano z demenco, povečano tveganje za smrt v primerjavi s placebom. V dveh

10-tedenskih s placebom primerjanih študijah s kvetiapiinom pri isti populaciji bolnikov (n = 710, povprečna starost 83 let, razpon 56-99 let) je bila incidenca umrljivosti pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin, 5,5 % v primerjavi z 3,2 % pri tistih, ki so prejeli placebo. Bolniki v teh preskušanjih so umrli zaradi različnih vzrokov, skladnih s pričakovanji za to populacijo.

Starejši bolniki s Parkinsonovo boleznijo (PB)/parkinsonizmom

Populacijska retrospektivna študija o uporabi kvetiapina za zdravljenje bolnikov z MDD je pokazala povečano tveganje za smrt med uporabo kvetiapina pri bolnikih, starejših od 65 let. Te povezave ni bilo, ko so bolnike s PB izključili iz analize. Pri predpisovanju kvetiapina starejšim bolnikom s PB je potrebna previdnost.

Disfagija

Med uporabo kvetiapina so poročali o disfagiji (glejte poglavje 4.8). Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za aspiracijsko pljučnico.

Zaprtje in zapora črevesa

Zaprtje predstavlja dejavnik tveganja za zaporo črevesa. Med uporabo kvetiapina so poročali o zaprtju in zapori črevesa (glejte poglavje 4.8). To vključuje poročila o smrtnih primerih 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 zaprtja ali pa ne. Bolnike z zaporo črevesa/ileusom je treba skrbno spremljati in jim nuditi nujno oskrbo.

Venska tromboembolija (VTE)

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Ker so pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za VTE, je potrebno pred in med zdravljenjem s kvetiapiinom identificirati vse dejavnike tveganja za VTE in izvesti ustrezne preventivne ukrepe.

Pankreatitis

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila so poročali o vnetju trebušne slinavke. Dejavniki tveganja niso bili vzročno povezani v vseh poročilih iz obdobja trženja zdravila, vendar so bili pri mnogih bolnikih prisotni dejavniki, za katere je znano, da so povezani s pankreatitisom, npr. zvišane vrednosti trigliceridov (glejte poglavje 4.4), žolčni kamni in uživanje alkohola.

Dodatne informacije

Podatkov o uporabi kvetiapina v kombinaciji z natrijevim valproatom/valprojsko kislino ali litijem pri zdravljenju akutnih zmernih do hudih maničnih epizod je malo; vendar so bolniki kombinirano zdravljenje dobro prenašali (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatki so v 3. tednu pokazali aditiven učinek.

Laktoza

Zdravilo Kvetiapin Lek vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Nepravilna uporaba in zloraba

Poročali so o primerih nepravilne uporabe in zlorabe. Pri predpisovanju kvetiapina bolnikom, ki imajo v anamnezi zlorabo alkohola ali zdravil, je lahko potrebna previdnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker kvetiapin deluje v prvi vrsti na osrednji živčni sistem, ga je treba uporabljati previdno v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili in alkoholom.

Pri zdravljenju bolnikov, ki prejemajo druga zdravila z antiholinergičnimi (muskarinskimi) učinki, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Za presnovo kvetiapina, ki poteka s pomočjo encimov iz družine citokroma P450, je v prvi vrsti odgovoren encim citokrom P450 (CYP) 3A4. V študiji medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba kvetiapina (v odmerku 25 mg) s ketokonazolom, zaviralcem CYP3A4, povzročila od 5- do 8-kratno povečanje AUC kvetiapina. Sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP3A4 je zato kontraindicirana. Prav tako med zdravljenjem s kvetiapihom ni priporočljivo uživati soka grenivke.

V preskušanju z večkratnimi odmerki za oceno farmakokinetike kvetiapina, uporabljenega pred in med zdravljenjem s karbamazepinom (znanim induktorjem jetrnih encimov), je sočasna uporaba karbamazepina pomembno povečala očistek kvetiapina pri bolnikih. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapihu (merjeno z AUC) na povprečno 13 % izpostavljenosti med uporabo samega kvetiapina, čeprav je bil pri nekaterih bolnikih zabeležen večji učinek. Zaradi tega medsebojnega delovanja lahko pride do zmanjšanih koncentracij kvetiapina v plazmi, to pa lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapihom. Sočasna uporaba kvetiapina in fenitoina (drugega induktorja mikrosomskih encimov) je močno povečala očistek kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, se lahko zdravljenje s kvetiapihom uvede le, če zdravnik oceni, da so koristi uporabe kvetiapina večje od tveganja zaradi opustitve induktorja jetrnih encimov. Pomembno je, da vsako spreminjanje odmerka induktorja poteka postopoma. Če je potrebno, se induktor nadomesti z neinduktorjem (npr. natrijevim valproatom) (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba antidepresivov imipramina (znan zaviralec CYP2D6) ali fluoksetina (znan zaviralec CYP3A4 in CYP2D6) 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.

V 6-tedenski, randomizirani študiji, v kateri so uporabili kombinacijo litija in kvetiapina s podaljšanim sproščanjem ter kombinacijo placeba in kvetiapina s podaljšanim sproščanjem pri odraslih bolnikih z akutno manijo, so opazili večjo pojavnost dogodkov, povezanih z ekstrapiramidnimi simptomi (zlasti tremorja), zaspanosti in povečanja telesne mase v skupini z litijem v primerjavi s skupino s placebom (glejte poglavje 5.1).

Farmakokinetiki natrijevega valproata in kvetiapina se med njuno sočasno uporabo nista klinično pomembno spremenili. Retrospektivna študija otrok in mladostnikov, ki so prejeli valproat, kvetiapin ali oboje, je ugotovila večjo incidenco levkopenije in nevtropenije v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje, v primerjavi s skupinama, ki sta prejeli monoterapijo.

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

izvedli.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi kvetiapina in zdravil, za katere je znano, da povzročajo elektrolitsko neravnovesje ali podaljšujejo interval QT.

Poročali so o lažno pozitivnih rezultatih encimsko imunskih testov za določanje metadona in tricikličnih antidepresivov pri bolnikih, ki so jemali kvetiapin. Vprašljive rezultate, pridobljene z encimsko imunsko metodo, je priporočljivo potrditi s primerno kromatografsko tehniko.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Prvi trimester

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 zaključka, na podlagi vseh podatkov, ki so na voljo, ni mogoče podati. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Kvetiapin se sme zato med nosečnostjo uporabljati le, če koristi odtehtajo možna tveganja.

Tretji trimester

Pri novorojenčkih, izpostavljenih antipsihotikom (vključno s kvetiapinom) v tretjem trimesečju nosečnosti, je prisotno tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, ki se lahko po porodu razlikujejo po izrazitosti in trajanju. Poročali so o pojavu agitacije, hipertonije, hipotonije, tremorja, somnolence, dihalne stiske ali o motnjah hranjenja, zato je treba novorojenčke skrbno spremljati.

Dojenje

Zelo majhno število podatkov iz objavljenih poročil o izločanju kvetiapina v materino mleko kaže, da je izločanje kvetiapina pri uporabi terapevtskih odmerkov nekonsistentno. Zaradi pomanjkanja zanesljivih podatkov se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja s kvetiapinom, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Učinkov kvetiapina na plodnost pri človeku niso ocenili. Pri podganah so ugotovili učinke, povezane z zvečanjem ravni prolaktina, vendar ti niso neposredno relevantni za ljudi (glejte poglavje 5.3 Predklinični podatki).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Glede na primarne učinke na osrednje živčevje lahko kvetiapin vpliva na dejavnosti, za katere je potrebna zbranost. Zato je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler ni znana njihova dovzetnost za učinke zdravila.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje so pri uporabi kvetiapina ($\geq 10\%$) poročali o naslednjih neželenih učinkih: zaspanost, omotica, glavobol, suha usta, odtegnitveni simptomi, zvečanje ravni trigliceridov v serumu, zvečanje ravni celokupnega holesterola (predvsem LDL holesterola), zmanjšanje ravni HDL holesterola, povečanje telesne mase, znižan hemoglobin in ekstrapiramidni simptomi.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

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

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene po naslednjem dogovoru: 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 ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	znižan hemoglobin ²²	levkopenija ^{1, 28} , zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje števila eozinofilcev ²⁷	nevtropenija ¹ , trombocitopenija, anemija, zmanjšano število trombocitov ¹³	agranulocitoza ²⁶		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost (vključno z alergijskimi kožnimi reakcijami)		anafilaktična reakcija ⁵	
Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija 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	
Presnovne in prehranske motnje	zvečanje koncentracije trigliceridov v serumu ^{10,30} , zvečanje koncentracije celotnega holesterola (pretežno holesterola LDL) ^{11,30} , zmanjšanje koncentracije holesterola HDL ^{17,30} , povečanje telesne mase ^{8,30}	povečan apetit, zvečanje koncentracije glukoze v krvi do hiperglikemične ravni ^{6, 30}	hiponatriemija ¹⁹ , sladkorna bolezen ^{1,5} , poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni	metabolični sindrom ²⁹		
Psihiatrične motnje		nenormalne sanje in nočne more, samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje ²⁰		somnambulizem in podobne reakcije, npr. govorjenje med spanjem in s spanjem povezana motnja hranjenja		
Bolezni živčevja	omotica ^{4, 16} , zaspanost ^{2, 16} , glavobol, ekstrapiramidni simptomi ^{1, 21}	disartrijs	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, tardivna diskinezija ^{1, 5} , sinkopa ^{4, 16}			

Srčne bolezni		tahikardija ⁴ , palpitacije ²³	podaljšanje intervala QT ^{1,12,18} , bradikardija ³²			
Očesne bolezni		zamegljen vid				
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija ^{4, 16}		venska tromboembolija ¹		možganska kap ³³
Bolezni dihal, prsne koša in mediastinal- nega prostora		dispneja ²³	rinitis			
Bolezni prebavil	suha usta	zaprtje, dispepsija, bruhanje ²⁵	disfagija ⁷	pankreatitis ¹ , zapora črevesa/ileus		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvečanje vrednosti alanin- aminotransferaze (ALT) v serumu ³ , zvečanje vrednosti gama- GT ³	zvečanje vrednosti aspartat- aminotransferaze (AST) v serumu ³	zlatenica ⁵ , hepatitis		
Bolezni kože in podkožja					angioedem ⁵ , Stevens- Johnsonov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS)
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva					rabdomioliza	
Bolezni sečil			zastajanje urina			
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju						neonatalni odtegnitveni sindrom ³¹
Motnje reprodukcije in dojk			spolna disfunkcija	priapizem, galaktoreja, otekanje prsi, menstrualne motnje		
Splošne težave in spremembe na mestu	odtegnitveni (prekinitveni) simptomi ^{1, 9}	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		nevroleptični maligni sindrom ¹ , hipotermija		

aplikacije						
Preiskave				zvečanje vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi ¹⁴		

- (1) Glejte poglavje 4.4.
- (2) Zaspanost se lahko pojavi navadno v prvih dveh tednih zdravljenja in na splošno z nadaljnjo uporabo kvetiapina mine.
- (3) Pri nekaterih bolnikih, ki so uporabljali kvetiapin, so opazili asimptomatsko zvečanje vrednosti (premik iz normalne meje do $> 3 \times \text{ULN}$ kadarkoli) serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama-GT. Ta zvečanja so bila med nadaljevanjem zdravljenja s kvetiapihom po navadi reverzibilna.
- (4) Tako kot drugi antipsihotiki, ki delujejo kot antagonisti adrenergičnih receptorjev α_1 , lahko kvetiapin pogosto povzroči ortostatsko hipotenzijo, povezano z omotico, tahikardijo in pri nekaterih bolnikih s sinkopo. To se še zlasti dogaja v začetnem obdobju titriranja odmerka (glejte poglavje 4.4).
- (5) Izračuni pogostnosti teh neželenih učinkov temeljijo le na podatkih iz obdobja trženja zdravila v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem.
- (6) Glukoza v krvi na tešče $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/l}$) ali glukoza v krvi, ki ni izmerjena na tešče $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$) vsaj enkrat.
- (7) Pogostejše pojavljanje disfagije pri uporabi 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 za oceno odtegnitvenih simptomov, so najpogostejše opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, navzea, glavobol, driska, bruhanje, omotica in razdražljivost. Pojavnost teh reakcij se je znatno zmanjšala po enem tednu po prenehanju jemanja.
- (10) Trigliceridi $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/l}$) (pri bolnikih, starih ≥ 18 let) ali $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/l}$) (pri bolnikih, starih < 18 let) vsaj enkrat.
- (11) Holesterol $\geq 240 \text{ mg/dl}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$) (pri bolnikih, starih ≥ 18 let) ali $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 5,172 \text{ mmol/l}$) (pri bolnikih, starih < 18 let) vsaj enkrat. Zvečanje koncentracije LDL holesterola za $\geq 30 \text{ mg/dl}$ ($\geq 0,769 \text{ mmol/l}$) je bilo opaženo zelo pogosto. Povprečna sprememba pri bolnikih, pri katerih je prišlo do tega zvečanja, je bila $41,7 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,07 \text{ mmol/l}$).
- (12) Glejte besedilo spodaj.
- (13) Število trombocitov $\leq 100 \times 10^9/\text{l}$ vsaj enkrat.
- (14) Na podlagi poročil o neželenih učinkih iz kliničnih preskušanj, kjer zvečanje vrednosti kreatinfosfokinaze v krvi, ni bilo povezano z malignim nevroleptičnim sindromom.
- (15) Koncentracije prolaktina (pri bolnikih, starih > 18 let): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) pri moških; $> 30 \mu\text{g/l}$ ($> 1304,34 \text{ pmol/l}$) pri ženskah, kadarkoli.
- (16) Lahko vodi v padce.
- (17) HDL holesterol: $< 40 \text{ mg/dl}$ ($< 1,025 \text{ mmol/l}$) pri moških; $< 50 \text{ mg/dl}$ ($< 1,282 \text{ mmol/l}$) pri ženskah, kadarkoli.
- (18) Incidenca bolnikov s premikom QTc intervala iz $< 450 \text{ msec}$ na $\geq 450 \text{ msec}$, s podaljšanjem za $> 30 \text{ msec}$. V s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih s kvetiapihom sta bili povprečna sprememba in incidenca bolnikov s klinično pomembno spremembo QT pri kvetiapihu in placebo podobni.
- (19) Premik z $> 132 \text{ mmol/l}$ na $\leq 132 \text{ mmol/l}$ najmanj enkrat.
- (20) Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s kvetiapihom so poročali o primerih razmišljanja o samomoru in samomorilnega vedenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
- (21) Glejte poglavje 5.1
- (22) Znižanje hemoglobina na $\leq 13 \text{ g/dl}$ ($8,07 \text{ mmol/l}$) pri moških in $\leq 12 \text{ g/dl}$ ($7,45 \text{ mmol/l}$) pri ženskah se je vsaj enkrat pojavilo pri 11% bolnikov, ki so prejeli kvetiapin v vseh preskušanjih, vključno z odprtimi deli preskušanj. Pri teh bolnikih je povprečno največje znižanje hemoglobina kadarkoli znašalo $-1,50 \text{ g/dl}$.

- (23) O tem so pogosto poročali v primeru tahikardije, omotice, ortostatske hipotenzije in/ali obstoječe bolezni srca/dihal.
- (24) Na podlagi sprememb od normalne izhodiščne vrednosti do potencialno klinično pomembne vrednosti kadarkoli po izhodišču v vseh preskušanjih. Spremembe celokupnega T4, prostega T4, celokupnega T3 in prostega T3 so opredeljene kot $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) in sprememba TSH je $> 5 \text{ mIU/l}$ kadarkoli.
- (25) Na podlagi pogostejšega bruhanja pri starejših bolnikih (≥ 65 let).
- (26) Na podlagi spremembe števila nevtrofilcev iz $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ v izhodišču na $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ kadar koli med zdravljenjem in na podlagi bolnikov s hudo nevtropenijo ($< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) in okužbo tekom vseh kliničnih preskušanj s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.4).
- (27) Na podlagi sprememb z normalne izhodiščne vrednosti na potencialno klinično pomembno vrednost kadarkoli po izhodišču v vseh preskušanjih. Spremembe v številu eozinofilcev so definirane kot $> 1 \times 10^9$ celic/l kadarkoli.
- (28) Na podlagi sprememb z normalne izhodiščne vrednosti na potencialno klinično pomembno vrednost kadarkoli po izhodišču v vseh preskušanjih. Spremembe v številu belih krvnih celic so definirane kot $\leq 3 \times 10^9$ celic/l kadarkoli.
- (29) Na podlagi poročil o neželenih dogodkih metaboličnega sindroma iz vseh kliničnih preskušanj s kvetiapiinom.
- (30) Pri nekaterih bolnikih so v kliničnih študijah opazili poslabšanje več kot enega od metaboličnih dejavnikov tveganja npr. telesne mase, glukoze v krvi in lipidov (glejte poglavje 4.4).
- (31) Glejte poglavje 4.6.
- (32) Se lahko pojavi na začetku ali kmalu po začetku zdravljenja in je lahko povezana s hipotenzijo in/ali sinkopo. Pogostnost temelji na poročilih o neželenih dogodkih bradikardije in povezanih dogodkov iz vseh kliničnih preskušanj s kvetiapiinom.
- (33) Na podlagi ene retrospektivne nerandomizirane epidemiološke študije.

Pri uporabi nevroleptikov so poročali o primerih podaljšanja intervala QT, ventrikularne aritmije, nenadne nepojasnjene smrti, zastoja srca in 'torsades de pointes', ki se smatrajo kot razredni učinki.

V povezavi z zdravljenjem s kvetiapiinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in kožnim izpuščajem z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS).

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih je treba upoštevati iste neželene učinke zdravila, kot so zgoraj opisani za odrasle. Naslednja preglednica (Preglednica 2) povzema neželene učinke zdravila, ki se pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) pojavljajo v višji kategoriji pogostnosti kot v odrasli populaciji, ali neželene učinke zdravila, ki niso bili ugotovljeni v odrasli populaciji.

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

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene po naslednjem dogovoru: 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 ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni endokrinega sistema	zvišanje prolaktina ¹	
Presnovne in prehranske motnje	povečan apetit	
Bolezni živčevja	ekstrapiramidni simptomi ^{3, 4}	sinkopa

Žilne bolezni	zvišan krvni tlak ²	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinitis
Bolezni prebavil	bruhanje	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		razdražljivost ³

- (1) Koncentracija prolaktina (pri bolnikih, starih < 18 let): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) pri bolnikih moškega spola; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) pri bolnicah, kadarkoli. Pri manj kot 1 % bolnikov se je koncentracija prolaktina zvečala na > 100 µg/l.
- (2) Na podlagi sprememb, ki presegajo klinično pomemben prag (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 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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke,
Sektor za farmakovigilanco,
Nacionalni center za farmakovigilanco,
Slovenčeva ulica 22,
SI-1000 Ljubljana,
Tel: +386 (0)8 2000 500,
Faks: +386 (0)8 2000 510,
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si,
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi:

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

Preveliko odmerjanje bi lahko vodilo v podaljšanje intervala QT, konvulzije, *status epilepticus*, rhabdomiolizo, depresijo dihanja, retenco urina, zmedenost, delirij in/ali agitacijo, komo in smrt. Učinki prevelikega odmerjanja lahko bolj ogrožajo bolnike z obstoječo hudo srčno-žilno boleznijo (glejte poglavje 4.4 Ortostatska hipotenzija).

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota za kветiapin ni. V primerih hudih znakov je treba pomisliti na možnost vključenosti več zdravil. Priporočljivi so postopki intenzivne nege, vključno z vzpostavitvijo in vzdrževanjem prehodnih dihalnih poti, zagotovitvijo zadostne oksigenacije in ventilacije ter spremljanjem in podporo srčno-žilnega sistema.

Na podlagi objavljene literature se lahko bolnike z delirijem in agitacijo in jasnim antiholinergičnim sindromom zdravi z uporabo fizostigmina v odmerku 1-2 mg (med stalnim spremljanjem EKG). To ni priporočljivo kot standardno zdravljenje zaradi potencialnega negativnega učinka fizostigmina na prevodnost srca. Fizostigmin se lahko uporabi, če ni nobenih aberacij EKG. Fizostigmin se ne sme uporabljati v primeru disritmij, katere koli stopnje srčnega bloka ali razširitve QRS.

Čeprav možnosti preprečevanja absorpcije pri prevelikem odmerjanju niso raziskovali, je pri hudih zastrupitvah indicirano praznjenje želodca, če ga je možno izvesti v eni uri po zaužitju. Razmisliti je potrebno tudi o uporabi aktivnega oglja.

V primerih prevelikega odmerjanja kvetiapina je treba refraktorno hipotenzijo zdraviti z ustreznimi ukrepi, kot so intravenske tekočine in/ali simpatikomimetiki. Izogibati se je treba uporabi adrenalina in dopamina, saj lahko stimulacija receptorjev beta zaradi blokade receptorjev alfa, ki jo povzroča kvetiapin, poslabša hipotenzijo.

V primeru prevelikega odmerjanja kvetiapina s podaljšanim sproščanjem se v primerjavi s prevelikim odmerjanjem kvetiapina s takojšnjim sproščanjem pojavijo zapoznel vrh sedacije in vrh pulza ter podaljšano okrevanje.

V primeru prevelikega odmerjanja kvetiapina s podaljšanim sproščanjem so poročali o nastanku želodčnih bezoarjev in kot vodilo za nadaljnjo obravnavo bolnikov je priporočljivo opraviti ustrezno diagnostično slikanje. V nekaterih primerih je bila uspešno izvedena endoskopska odstranitev farmakobezoarja.

Skrben zdravniški nadzor in spremljanje se morata nadaljevati, dokler bolnik ne okreva.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki; diazepini, oksazepini in tiazepini, oznaka ATC: N05AH04

Mehanizem delovanja

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin in njegov aktivni presnovek v človeški plazmi, norkvetiapin, delujeta na širok spekter nevrotransmiterskih receptorjev. Kvetiapin in norkvetiapin izkazujeta 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 v primerjavi z receptorji D₂ prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim kvetiapina in majhni nagnjenosti k ekstrapiramidnim neželenim učinkom v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Kvetiapin in norkvetiapin nimata pomembne afinitete za benzodiazepinske receptorje, imata pa veliko afiniteto za histaminergične receptorje in adrenergične receptorje alfa 1 ter zmerno afiniteto za adrenergične receptorje alfa 2. Kvetiapin ima tudi majhno afiniteto za muskarinske receptorje ali je sploh nima, medtem ko ima norkvetiapin zmerno do veliko afiniteto za več muskarinskih receptorjev, kar lahko pojasni antiholinergične (muskarinske) učinke. Zaviranje NET in delno agonistično delovanje na mestih 5HT_{1A} preko norkvetiapina morda prispeva k antidepresivni terapevski učinkovitosti kvetiapina.

Farmakodinamični učinki

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

V predkliničnih testih, ki napovedujejo EPS, se kvetiapin razlikuje od tipičnih antipsihotikov in ima atipičen profil. Kvetiapin po kronični uporabi ne povzroči supersenzitivnosti dopaminskih receptorjev D2. Kvetiapin povzroči le šibko katalepsijo pri odmerkih, ki učinkovito blokirajo dopaminske receptorje D2. Kvetiapin kaže selektivnost za limbični sistem s tem, da po kronični uporabi zavira depolarizacijo mezolimbicnih nevronov, ne pa nigrostriatnih nevronov, ki vsebujejo dopamin. Pri opicah vrste Cebus, senzibiliziranih s haloperidolom ali naivnih za zdravila, kaže kvetiapin minimalno nagnjenost k distoniji po akutni in kronični uporabi (glejte poglavje 4.8).

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

Učinkovitost kvetiapina s podaljšanim sproščanjem za zdravljenje shizofrenije so dokazali v enem 6-tedenskem s placebom primerjanem preskušanju pri bolnikih, ki so izpolnjevali merila za shizofrenijo po DSM-IV, in enem z učinkovino primerjanem preskušanju prehoda s kvetiapina s takojšnjim sproščanjem na kvetiapin s podaljšanim sproščanjem pri klinično stabilnih ambulantnih bolnikih s shizofrenijo.

Primarna opazovana spremenljivka v preskušanju, primerjanem s placebom, je bila sprememba celotnega seštevka po PANSS od izhodiščne do končne ocene. Kvetiapin s podaljšanim sproščanjem v odmerkih 400 mg/dan, 600 mg/dan in 800 mg/dan, je statistično značilno bolj izboljšal psihotične simptome kot placebo. Učinek 600 mg in 800 mg odmerka je bil večji od učinka 400 mg odmerka.

V 6-tedenski študiji prehoda, primerjani z učinkovino, je bila primarna opazovana spremenljivka delež bolnikov, pri katerih učinkovitost ni bila zadostna, tj. bolnikov, ki so z zdravljenjem v študiji zaradi nezadostne učinkovitosti prenehali ali pri katerih se je po randomizaciji celotni seštevka po PANSS v primerjavi z izhodiščnim na katerem koli pregledu povečal za 20 % ali več. Pri bolnikih, katerih stanje je bilo pri odmerkih kvetiapina s takojšnjim sproščanjem od 400 mg do 800 mg stabilno, se je učinkovitost ohranila, ko so prešli na enak dnevni odmerek kvetiapina s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan.

V dolgoročni študiji pri stabilnih bolnikih s shizofrenijo, vzdrževanih na terapiji s kvetiapihom s podaljšanim sproščanjem 16 tednov, je kvetiapin s podaljšanim sproščanjem recidive preprečil učinkoviteje kot placebo. Ocenjeno tveganje za recidiv po 6 mesecih zdravljenja je bilo 14,3 % v skupini, ki je dobivala kvetiapin s podaljšanim sproščanjem, in 68,2 % v skupini, ki je dobivala placebo. Povprečni odmerek je bil 669 mg. Pri zdravljenju s kvetiapihom s podaljšanim sproščanjem v obdobju do 9 mesecev (mediana 7 mesecev) ni bilo dodatnih izsledkov, povezanih z varno uporabo zdravila. Še zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju s kvetiapihom s podaljšanim sproščanjem niso zabeležili več neželenih dogodkov, povezanih z EPS in povečanjem telesne mase.

Bipolarna motnja

Pri zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod je bil kvetiapin v dveh preskušanjih samostojnega zdravljenja v 3. in 12. tednu bolj učinkovit v zmanjšanju maničnih simptomov od placeba. Boljši učinek kvetiapina s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom je bil nadalje dokazan v dodatnem 3-tedenskem preskušanju. Kvetiapin s podaljšanim sproščanjem so dajali v odmerkih od 400 mg do 800 mg/dan, povprečni odmerek je bil približno 600 mg/dan. Podatkov o uporabi kvetiapina v kombinaciji z valproatom ali litijem pri zdravljenju akutnih zmernih do hudih maničnih epizod po 3 in 6 tednih je sicer malo, toda

kombinirano zdravljenje so bolniki dobro prenašali. Podatki so pokazali aditiven učinek v 3. tednu. Druga študija ni pokazala aditivnega učinka v 6. tednu.

V kliničnem preskušanju pri bolnikih z epizodami depresije v okviru bipolarnе motnje I ali II je bil kvetiapin s podaljšanim sproščanjem v odmerku 300 mg na dan superioren placebo v zmanjšanju celotnega seštevka po MADRS.

V štirih dodatnih 8-tedenskih kliničnih preskušanjih s kvetiapihom pri bolnikih z zmernimi do hudimi epizodami depresije v okviru bipolarnе motnje I ali II je bil kvetiapin s takojšnjim sproščanjem v odmerkih 300 mg in 600 mg značilno superioren placebo za relevantna merila izidov: povprečno izboljšanje seštevka po MADRS in odziv, opredeljen kot izboljšanje celotnega seštevka po MADRS za vsaj 50 % v primerjavi z izhodiščem. Izraženost učinka se ni razlikovala med bolniki, ki so dobivali 300 mg kvetiapina s takojšnjim sproščanjem, in tistimi, ki so dobivali odmerek 600 mg.

V nadaljevalni fazi dveh od teh študij je bilo dokazano, da je bilo dolgotrajno zdravljenje bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje s 300 mg ali 600 mg kvetiapina s takojšnjim sproščanjem, v primerjavi s placebom, učinkovito 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 ali depresivnimi epizodami ali epizodami mešanega razpoloženja. Kombinacija s kvetiapihom je čas do recidiva katere koli motnje razpoloženja (manične, mešane ali depresivne) podaljšala bolj kot monoterapija s stabilizatorji razpoloženja. Kvetiapin so dajali dvakrat na dan v skupnem odmerku od 400 mg do 800 mg na dan ob sočasnem zdravljenju z litijem ali valproatom.

V 6-tedenski randomizirani študiji z litijem in kvetiapihom s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapihom s podaljšanim sproščanjem pri odraslih bolnikih z akutno manijo, je bila razlika v povprečnem izboljšanju po YMRS (*Young Mania Rating Scale*) med skupino z dodanim litijem in skupino z dodanim placebom 2,8 točk in razlika v % odzivnih bolnikov (odziv opredeljen kot 50 % izboljšanje od izhodišča na YMRS) 11 % (79 % v skupini z dodanim litijem proti 68 % v skupini z dodanim placebom).

V eni dolgoročni (do 2 leti zdravljenja) študiji, v kateri so ocenjevali preprečevanje recidivov pri bolnikih z maničnimi ali depresivnimi epizodami ali epizodami mešanega razpoloženja, je bil kvetiapin pri bolnikih z bipolarno motnjo I superioren placebo v podaljšanju časa do recidiva kateregakoli razpoloženskega dogodka (maničnega, mešanega ali depresivnega). Število bolnikov z epizodo motnje razpoloženja je bilo 91 (22,5 %) v skupini bolnikov, ki je prejemale kvetiapin, 208 (51 %) 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.

Velike depresivne epizode pri veliki depresivni motnji

V dve kratkotrajni (6-tedenski) študiji so vključili bolnike z nezadostnim odzivom na vsaj en antidepresiv. Dodatek kvetiapina s podaljšanim sproščanjem v odmerkih 150 mg in 300 mg/dan k že potekajočemu zdravljenju z antidepresivom (amitriptilinom, bupropionom, citalopramom, duloksetinom, escitalopramom, fluoksetinom, paroksetinom, sertralinom ali venlafaksinom) je pokazal superiornost v primerjavi z zdravljenjem z enim antidepresivom v zmanjšanju simptomov depresije; kot merilo je bilo uporabljeno izboljšanje celotnega seštevka po MADRS (povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov je bila 2-3,3 točke v primerjavi s placebom).

Dolgoročna učinkovitost in varnost kvetiapina s podaljšanim sproščanjem, uporabljenega kot dodatno zdravljenje, pri bolnikih z veliko depresivno motnjo nista bili ocenjeni, bili pa sta ocenjeni dolgoročna učinkovitost in varnost monoterapije pri odraslih bolnikih (glejte spodaj).

Izvedene so bile naslednje študije monoterapije s kvetiapihom s podaljšanim sproščanjem, vendar je kvetiapin s podaljšanim sproščanjem indiciran le za uporabo kot dodatno zdravljenje:

V treh od štirih kratkotrajnih (do 8 tednov trajajočih) študij monoterapije pri bolnikih z MDD je bil kvetiapin s podaljšanim sproščanjem v odmerkih 50 mg, 150 mg in 300 mg na dan bolj učinkovit v primerjavi s placebom pri zmanjšanju simptomov depresije, kar so merili z izboljšanjem celotne ocene po lestvici MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) (povprečna sprememba (po metodi najmanjših kvadratov) glede na placebo od 2 do 4 točke).

V študiji preprečevanja recidivov z monoterapijo so bolnike z epizodami depresije, ki so bili vsaj 12 tednov zdravljenja s kvetiapihom s podaljšanim sproščanjem v odprti fazi študije stabilni, randomizirali ali na kvetiapin s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan ali na placebo za obdobje do 52 tednov. Povprečni odmerek kvetiapina s podaljšanim sproščanjem med randomizirano fazo je bil 177 mg/dan. Pri bolnikih, ki so dobivali kvetiapin s podaljšanim sproščanjem, je bila incidenca recidivov 14,2 %, pri bolnikih, ki so dobivali placebo, pa 34,4 %.

V kratkotrajni (9-tedenski) študiji pri starejših nedementnih bolnikih z MDD, starih od 66 do 89 let, je bila dokazana večja učinkovitost kvetiapina s podaljšanim sproščanjem (prilagodljivo odmerjanega v razponu od 50 mg do 300 mg/dan) v primerjavi s placebom pri zmanjšanju simptomov depresije, kar so merili z izboljšanjem celotne ocene po lestvici MADRS (povprečno zmanjšanje po metodi najmanjših kvadratov v primerjavi s placebom - 7,54). Bolniki, randomizirani na kvetiapin s podaljšanim sproščanjem, so v tej študiji dobivali 50 mg/dan od 1. do 3. dne. Odmerek je bilo mogoče 4. dan povečati na 100 mg/dan, 8. dan na 150 mg/dan in potem največ do 300 mg/dan, odvisno od kliničnega odziva in prenašanja. Povprečni odmerek kvetiapina s podaljšanim sproščanjem je bil 160 mg/dan. Z izjemo incidence ekstrapiramidnih simptomov (glejte poglavje 4.8 in "Klinična varnost", spodaj) so starejši bolniki kvetiapin s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan prenašali podobno kot odrasli (stari od 18 do 65 let). Delež randomiziranih bolnikov, starejših od 75 let, je bil 19 %.

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 % s kvetiapihom, 8,0 % s placebom; bipolarna manija: 11,2 % s kvetiapihom in 11,4 % s placebom). Večje deleže ekstrapiramidnih simptomov so opazili med bolniki, ki so prejeli kvetiapin, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, v kratkotrajnih, s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih pri MDD in bipolarni depresiji. V kratkotrajnih, s placebom primerjanih preskušanjih pri bipolarni depresiji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina 8,9 % in med uporabo placeba 3,8 %. V kratkotrajnih, s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih monoterapije pri MDD je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina s podaljšanim sproščanjem 5,4 % in med uporabo placeba 3,2 %. V kratkotrajnem, s placebom primerjanem kliničnem preskušanju monoterapije pri starejših bolnikih z MDD je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina s podaljšanim sproščanjem 9,0 % in med uporabo placeba 2,3 %. Incidenca posameznih neželenih dogodkov pri bipolarni depresiji in MDD (npr. akatizije, ekstrapiramidne motnje, tremorja, diskinezije, distonije, nemira, neprosto voljnega krčenja mišic, psihomotorične hiperaktivnosti in togosti mišic) v nobeni terapevtski skupini ni presegla 4 %.

V kratkotrajnih, s placebom primerjanih študijah s stalnim odmerkom (od 50 mg/dan do 800 mg/dan), ki so trajale od 3 do 8 tednov, se je bolnikom, ki so prejeli kvetiapin, telesna masa v povprečju povečala v razponu od 0,8 kg pri dnevnem odmerku 50 mg do 1,4 kg pri dnevnem odmerku 600 mg (z manjšim povečanjem pri dnevnem odmerku 800 mg); v primerjavi s povečanjem za 0,2 kg pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Odstotek bolnikov, ki so prejeli kvetiapin in se jim je telesna masa povečala za $\geq 7\%$, je segal od 5,3 % pri dnevnem odmerku 50 mg do 15,5 % pri dnevnem odmerku 400 mg (z manjšim povečanjem pri dnevnih odmerkih 600 mg in 800 mg); v primerjavi s 3,7 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

6 - tedenska, randomizirana študija z litijem in kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem pri odraslih bolnikih z akutno manijo je pokazala, da kombinacija kvetiapina s podaljšanim sproščanjem in litija vodi do več neželenih dogodkov (63 % proti 48 % pri kvetiapiinu s podaljšanim sproščanjem skupaj s placebom). Rezultati varnosti so pokazali večjo pojavnost ekstrapiramidnih simptomov, o katerih so poročali pri 16,8 % izmed bolnikov iz skupine z litijem in 6,6 % izmed bolnikov iz skupine s placebom. Največkrat so poročali o tremorju, in sicer pri 15,6 % izmed bolnikov iz skupine z litijem in 4,9 % izmed bolnikov iz skupine s placebom. Pri skupini bolnikov, ki so prejeli kvetiapin s podaljšanim sproščanjem skupaj z litijem, je bila večja pojavnost zaspanosti (12,7 %), kot pri skupini, kjer so bolniki prejeli kvetiapin s podaljšanim sproščanjem in placebo (5,5 %). Poleg tega je bil odstotek bolnikov, ki so imeli na koncu zdravljenja povečano telesno maso za $\geq 7\%$, večji pri bolnikih, ki so bili zdravljeni v skupini z litijem (8,0 %), v primerjavi z bolniki iz skupine s placebom (4,7 %).

Dolgotrajnejša preskušanja za preprečevanje ponovitev so imela odprto obdobje (ki je trajalo od 4 do 36 tednov), med katerim so bolniki prejeli kvetiapin. Nato je sledilo randomizirano obdobje odtegnitve, med katerim so bolnike randomizirali ali na kvetiapin ali na 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 dobivali kvetiapin, ni bila večja kot med bolniki, ki so dobivali placebo.

V vseh kratkotrajnih, s placebom primerjanih preskušanjih samostojnega zdravljenja s kvetiapiinom pri bolnikih z izhodiščnimi vrednostmi števila nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, je bila incidenca vsaj enega pojava premika števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$ pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, 1,9 %, v primerjavi z 1,5 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Incidenca premikov na $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ je bila enaka (0,2 %) pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, in tistih, ki so prejeli placebo. V vseh kliničnih preskušanjih (primerjanih s placebom, odprtih, primerjanih z učinkovino) je bila pri bolnikih z izhodiščnimi vrednostmi števila nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, incidenca vsaj enega pojava premika števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 %, incidenca premika števila nevtrofilcev na $< 0,5 \times 10^9/l$ pa 0,21 % pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom.

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z od odmerka odvisnim zmanjšanjem ravni ščitničnih hormonov. Incidenca sprememb v vrednostih TSH je bila pri kvetiapiinu 3,2 % in pri placebu 2,7 %. Pojavnost recipročnih, potencialno klinično pomembnih, sprememb v vrednostih tako T_3 ali T_4 kot TSH v teh preskušanjih je bila redka in opažene spremembe ravni ščitničnih hormonov niso bile povezane s klinično simptomatskim hipotiroidizmom. Zmanjšanje vrednosti celokupnega in prostega T_4 je bilo največje v prvih šestih tednih

zdravljenja s kvetiapiinom, brez nadaljnjega zmanjševanja med dolgoročnim zdravljenjem. V približno 2/3 vseh primerov je bilo prenehanje zdravljenja s kvetiapiinom povezano s prenehanjem učinkov na celokupni in prosti T₄, neodvisno od trajanja zdravljenja.

Katarakte/zamotnitve očesne leče

V kliničnem preskušanju, kjer so ocenjevali kataraktogeni potencial kvetiapina (200-800 mg/dan) v primerjavi z risperidonom (2-8 mg/dan) pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo, odstotek bolnikov s povečano stopnjo motnosti očesne leče ni bil višji pri kvetiapiinu (4 %) v primerjavi z risperidonom (10 %). Bolniki so bili zdravljeni izpostavljeni vsaj 21 mesecev.

Pediatrična populacija

Klinična učinkovitost

Učinkovitost in varnost kvetiapina so raziskali v 3-tedenski, s placebom primerjani študiji pri zdravljenju manije (n = 284 bolnikov iz ZDA, starih od 10 do 17 let). Približno 45 % te populacije bolnikov je imelo dodatno diagnozo ADHD (motnje s pomanjkanjem pozornosti in hiperaktivnostjo). 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 bolniki, za katere je bilo znano, da se ne odzovejo na kvetiapin, izključeni. Zdravljenje s kvetiapiinom so začeli z odmerkom 50 mg na dan, ki so ga nato 2. dan povečali na 100 mg na dan. Nadalje so odmere titrirali do ciljnega odmerka (pri zdravljenju manije 400-600 mg na dan, pri zdravljenju shizofrenije 400-800 mg na dan) v korakih po 100 mg na dan, danih v dveh ali treh odmerkih.

V študiji zdravljenja manije je bila razlika v povprečni spremembi (po metodi najmanjših kvadratov) celotnega seštevka po YMRS v primerjavi z izhodiščem (učinkovina minus placebo) -5,21 pri odmerku kvetiapina 400 mg/dan in -6,56 pri odmerku kvetiapina 600 mg/dan. Deleži odzivnih (izboljšanje YMRS za ≥ 50 %) so bili 64 % pri odmerku kvetiapina 400 mg/dan, 58 % pri odmerku 600 mg/dan in 37 % pri placebo.

V študiji zdravljenja shizofrenije je bila razlika v povprečni spremembi (po metodi najmanjših kvadratov) celotnega seštevka po PANSS v primerjavi z izhodiščem (učinkovina minus placebo) - 8,16 pri odmerku kvetiapina 400 mg na dan in - 9,29 pri odmerku kvetiapina 800 mg na dan. Ne shema z manjšim odmerkom (400 mg/dan) ne shema z večjim odmerkom (800 mg/dan) kvetiapina nista bili boljši od placeba, kar zadeva odstotek bolnikov, ki so se odzvali (odziv je bil opredeljen kot zmanjšanje celotnega seštevka po PANSS za ≥ 30 % v primerjavi z izhodiščem). Tako pri maniji kot pri shizofreniji so večji odmerki dosegli številsko manjše deleže odziva.

V tretjem kratkoročnem s placebom primerjanem preskušanju monoterapije s kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem pri otrocih in mladostnikih (10-17 let) z bipolarno depresijo, učinkovitost ni bila dokazana.

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

Klinična varnost

V kratkoročnih pediatričnih preskušanjih s kvetiapiinom, ki so opisana zgoraj, so bili deleži EPS v skupini s kvetiapiinom proti skupini s placebom: 12,9 % proti 5,3 % pri zdravljenju shizofrenije, 3,6 % proti 1,1 % pri zdravljenju bipolarne manije in 1,1 % proti 0 % pri zdravljenju bipolarne depresije. Deleži povečanja telesne mase za ≥ 7 % od osnovne telesne mase v skupini s kvetiapiinom proti skupini s placebom so bili 17 % proti 2,5 % pri zdravljenju shizofrenije in bipolarne manije ter 13,7 % proti 6,8 % pri zdravljenju bipolarne depresije. Deleži dogodkov, povezanih s samomori, so bili v skupini s kvetiapiinom proti skupini s placebom 1,4 % proti 1,3 % pri zdravljenju shizofrenije, 1,0 % proti 0 % pri zdravljenju

bipolarne manije ter 1,1 % proti 0 % pri zdravljenju bipolarne depresije. Tekom obsežne faze spremljanja po koncu zdravljenja, v sklopu preskušanja zdravljenja bipolarne depresije, sta se zgodila dva dodatna s samomorom povezana dogodka pri dveh bolnikih; eden od dveh bolnikov je v času dogodka prejemal kvetiapin.

Dolgoročna varnost

26-tedensko odprto nadaljevanje akutnih preskušanj ($n = 380$ bolnikov), med katerim so kvetiapin uporabljali v prilagodljivih odmerkih od 400 mg do 800 mg na dan je poskrbelo za dodatne podatke o varnosti. Pri otrocih in mladostnikih so poročali o zvišanju krvnega tlaka. O povečanem apetitu, ekstrapiramidnih simptomih in zvišanih prolaktina v serumu pa so pri otrocih in mladostnikih poročali pogosteje kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V povezavi s povečanjem telesne mase, ob predvidevanju normalne rasti v daljšem časovnem obdobju, je bilo merilo za klinično pomembno spremembo povečanje standardnega odklona za najmanj 0,5 glede na izhodiščni indeks telesne mase (ITM). To merilo je izpolnilo 18,3 % bolnikov, ki so bili zdravljeni s kvetiapihom vsaj 26 tednov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kvetiapin se po peroralni uporabi dobro absorbira. Koncentracije kvetiapina in norkvetiapina v plazmi po dajanju kvetiapina s podaljšanim sproščanjem dosežejo vrh približno 6 ur po uporabi (t_{max}). Največja molarna koncentracija aktivnega presnovka norkvetiapina v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja predstavlja 35 % koncentracije, ugotovljene za kvetiapin.

V odmerkih do 800 mg enkrat na dan je farmakokinetika kvetiapina in norkvetiapina linearna in sorazmerna odmerku. Ko primerjamo dajanje kvetiapina s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan z enakim celokupnim dnevnim odmerkom kvetiapinijevega fumarata s takojšnjim sproščanjem, uporabljenim dvakrat na dan, sta površini pod krivuljo koncentracije v plazmi po času (AUC) ekvivalentni, toda največja koncentracija v plazmi je v stanju dinamičnega ravnovesja za 13 % manjša. Ko primerjamo kvetiapin s podaljšanim sproščanjem s kvetiapihom s takojšnjim sproščanjem, je vrednost AUC norkvetiapina 18 % manjša.

V študiji, ki je preučevala učinke hrane na biološko uporabnost kvetiapina, so odkrili, da zelo masten obrok povzroči statistično značilno povečanje C_{max} in AUC kvetiapina s podaljšanim sproščanjem za približno 50 % oziroma 20 %. Ni mogoče izključiti, da je morda vpliv zelo mastnega obroka na formulacijo večji. Za primerjavo, lahek obrok ni pomembno vplival na C_{max} ali na AUC kvetiapina. Priporočljivo je, da se kvetiapin s podaljšanim sproščanjem jemlje enkrat na dan brez hrane.

Porazdelitev

Približno 83 % kvetiapina se veže na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih. Po uporabi radioaktivno označenega kvetiapina so v urinu in blatu zaznali manj kot 5 % nespremenjene, z zdravilom povezane snovi.

Raziskave *in vitro* so dokazale, da je za presnovo kvetiapina, ki poteka s pomočjo encimov iz družine citokroma P450, v prvi vrsti odgovoren encim CYP3A4. Norkvetiapin v največji meri nastaja in se izloča preko CYP3A4.

Za kvetiapin in več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapihom) so ugotovili, da *in vitro* šibko zavirajo delovanje encimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4 humanega citokroma P450.

Zaviranje CYP *in vitro* je opazno le pri koncentracijah, ki so približno od 5- do 50-krat večje od koncentracij, ugotovljenih pri ljudeh pri uporabi odmerkov v razponu od 300 mg do 800 mg/dan. Na podlagi teh *in vitro* rezultatov ni verjetno, da bi sočasna uporaba kvetiapina z drugimi zdravili klinično pomembno zavirala njihovo presnovo 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 P450.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja kvetiapina je približno 7 ur, norkvetiapina pa približno 12 ur. Približno 73 % radioaktivno označenega zdravila se je izločilo v urinu in 21 % v blatu, pri čemer manj kot 5 % skupne radioaktivnosti predstavlja nespremenjena, z zdravilom povezana snov. Povprečni delež molarnega odmerka prostega kvetiapina in aktivnega humanega plazemskega presnovka norkvetiapina, ki se izloči v urinu, je < 5 %.

Posebne skupine bolnikov

Spol

Farmakokinetika kvetiapina je enaka pri moških in ženskah.

Starejši

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

Povprečni plazemski očistek kvetiapina se pri bolnikih z znano okvaro jeter (stabilna alkoholna ciroza) zmanjša za približno 25 %. Ker se kvetiapin izdatno presnavlja v jetrih, so v populaciji z okvaro jeter pričakovane povečane koncentracije 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 prejeli 400 mg kvetiapina dvakrat na dan in so bili s tem zdravljenjem v stanju dinamičnega ravnovesja. Plazemske koncentracije matične spojine, kvetiapina, pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let), preračunane na odmerek za odrasle, so bile v stanju dinamičnega ravnovesja na splošno podobne kot pri odraslih, toda C_{max} je bila pri otrocih v zgornjem delu razpona, ugotovljenega pri odraslih. Vrednosti AUC in C_{max} aktivnega presnovka norkvetiapina so bile pri otrocih (starih od 10 do 12 let) večje kot pri odraslih (AUC za približno 62 %, C_{max} za približno 49 %), prav tako tudi pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) (AUC za približno 28 %, C_{max} za približno 14 %).

O uporabi kvetiapina s podaljšanim sproščanjem pri otrocih in mladostnikih ni podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Pri podganah so opazili odlaganje pigmenta v ščitnici. Pri opicah vrste *Cynomolgus* so opazili hipertrofijo folikularnih celic ščitnice, zmanjšanje koncentracije T_3 v plazmi, zmanjšanje koncentracije hemoglobina ter zmanjšanje števila eritrocitov in levkocitov. Pri psih so opazili motnost očesne leče in katarakte. (Za katarakte/zamotnitve očesne leče glejte poglavje 5.1).

V študiji embrio-fetalne toksičnosti pri kuncih so ugotovili povečano incidenco karpalne/tarzalne fleksure pri plodu. Ti učinki so se pojavili v prisotnosti očitnih učinkov pri samicah-materah, npr. zmanjšanega pridobivanja telesne mase. Ti učinki so bili opazni pri ravneh izpostavljenosti samic-mater, ki so bile podobne ali rahlo večje od ravni izpostavljenosti pri ljudeh pri največjem terapevtskem odmerku. Pomen te ugotovitve za ljudi ni znan.

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

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

laktoza monohidrat
hipromeloza (K4M in K100 Premium LV CR) (E464)
natrijev klorid
povidon K-30 (E1201)
silicizirana mikrokristalna celuloza (mikrokristalna celuloza in brezvodni koloidni silicijev dioksid)
smukec (E553b)
magnezijev stearat (E470b)

Obloga:

Opadry II 85F540003 rožnata vsebuje:
polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
smukec (E553b),
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

HDPE plastenka:

Po prvem odprtju plastenke: Uporabite v 6 mesecih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Kvetiapin Lek 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem je pakirano ali v bele neprozorne PVC/PVDC-Alu pretisne omote ali v Alu/Alu pretisne omote ali v HDPE plastenke.

Velikosti pakiranj v pretisnih omotih: 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 in 100 tablet na pakiranje. Velikost pakiranja v plastenki: 120 tablet samo za bolnišnično uporabo in izdajo odmerkov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

7 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/01934/001-019

8 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 10. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 11. 12. 2019

9 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 02. 2019