

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kvetiapin Arrow 25 mg filmsko obložene tablete
Kvetiapin Arrow 100 mg filmsko obložene tablete
Kvetiapin Arrow 150 mg filmsko obložene tablete
Kvetiapin Arrow 200 mg filmsko obložene tablete
Kvetiapin Arrow 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

25 mg:

Ena tableta vsebuje 25 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožne snovi: brezvodna laktoza 4,91 mg, sončno rumeno FCF (E110) 0,045 mg in alurno rdeče AC (E129) 0,014 mg.

100 mg:

Ena tableta vsebuje 100 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožne snovi: brezvodna laktoza 19,67 mg.

150 mg:

Ena tableta vsebuje 150 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožne snovi: brezvodna laktoza 29,50 mg in alurno rdeče AC (E129) 0,001 mg.

200 mg:

Ena tableta vsebuje 200 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožne snovi: brezvodna laktoza 39,33 mg.

300 mg:

Ena tableta vsebuje 300 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožne snovi: brezvodna laktoza 59,00 mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

25 mg:

Tableta je breskove barve, okrogla, obložena, bikonveksna z 'QT' na eni strani in 'D' na drugi strani.

100 mg:

Tableta je rumena, okrogla, obložena, bikonveksna z 'QT' nad '100' na eni strani in 'D' na drugi strani.

150 mg:

Tableta je blede rumena, okrogla, obložena, bikonveksna z 'QT' nad '150' na eni strani in 'D' na drugi strani.

200 mg:

Tableta je bela do belkasta, okrogla, obložena, bikonveksna z 'QT' nad '200' na eni strani in 'D' na drugi strani.

300 mg:

Tableta je bela do belkasta, v obliki kapsule, obložena, bikonveksna z 'QT' nad '300' na eni strani in 'D' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje shizofrenije.
- Zdravljenje zmerne do hude manične epizode.
- Zdravljenje epizod velike depresije pri bipolarni motnji.

Pri kvetiapinu ni dokazano, da bi preprečeval ponovitve maničnih ali depresivnih epizod (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kvetiapin Arrow filmsko obložene tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez.

Odrasli

Za zdravljenje shizofrenije:

Kvetiapin dajemo dvakrat na dan.

Skupni dnevni odmerki za prve štiri dni zdravljenja so: 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan).

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

Za zdravljenje maničnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo:

Kvetiapin dajemo dvakrat na dan.

Skupni dnevni odmerki za prve štiri dni zdravljenja so: 100 mg (1. dan), 200 mg (2. dan), 300 mg (3. dan) in 400 mg (4. dan). Nadaljnje prilagajanje odmerka do 800 mg/dan do 6. dneva mora biti postopno, povečanje odmerka naj ne bo večje kot 200 mg na dan.

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

Za zdravljenje epizod depresije pri bipolarni motnji:

Kvetiapin dajemo enkrat dnevno, pred spanjem, ker to lahko zmanjša možnost sedacije čez dan.

Skupni 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. Glede na bolnikov odziv se lahko kvetiapin titrira do odmerka 600 mg na dan. Antidepresivna učinkovitost je dokazana s 300 mg in 600 mg na dan, a v skupini, ki je dobivala 600 mg na dan, med kratkotrajnim zdravljenjem niso opazili dodatne koristi v primerjavi s 300 mg (glejte poglavje 5.1).

Klinična preskušanja so pokazala, da je pri posameznih bolnikih potrebno zmanjšati odmerek do minimalnega odmerka, 200 mg kvetiapina, da se izognemo pojavu tolerance na zdravilo. Pri zdravljenju depresivnih epizod pri bipolarni motnji mora zdravilo predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bipolarnih motenj.

Starejši bolniki

Kot druge antipsihotike moramo tudi kvetiapin pri starejših bolnikih uporabljati previdno, zlasti v začetnem obdobju odmerjanja zdravila. Morda bo potrebno počasnejše titriranje odmerka in nižji dnevni terapevtski odmerek kot pri mlajših bolnikih, odvisno od kliničnega odgovora na zdravljenje in posameznikovega prenašanja zdravila. V primerjavi z mlajšimi bolniki je srednji plazemski očistek kvetiapina pri starejših zmanjšan za 30 do 50 %.

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

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih varnost in učinkovitost kvetiapina nista raziskani.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih, zato ga moramo pri bolnikih z znano jetrno okvaro uporabljati previdno, posebej v začetnem obdobju odmerjanja.

Bolniki z znanim jetrnim popuščanjem naj začnejo zdravljenje s 25 mg/dan. Odmerek se lahko povečuje dnevno za 25 do 50 mg, dokler ni dosežen učinkovit odmerek, ki je odvisen od kliničnega odgovora na zdravljenje in posameznikovega prenašanja zdravila.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za kvetiapin ali katerokoli pomožno snov.
- Kontradicirana je sočasna uporaba z zaviralci citokroma P450 3A4, kot so zaviralci proteaz HIV, azolni antimikotiki, eritromicin, klaritromicin in nefazodon (glejte tudi poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija pri bipolarni motnji je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno

nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s hudimi depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji je bilo opaženo večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja pri mladih odraslih (mlajših od 25 let), ki so uporabljali kvetiapin v primerjavi s tistimi, ki so uporabljali placebo (3,0 % v primerjavi z 0 %).

Zaspanost

Zdravljenje s kvetiapiinom so povezali z zaspanostjo in sorodnimi simptomi, npr. sedacijo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih zdravljenja bolnikov z bipolarno depresijo so se po navadi pojavili v prvih 3 dneh zdravljenja in so bili pretežno blagi do zmerni. Bolniki z bipolarno depresijo, ki se jim pojavi zelo izrazita zaspanost, bodo morda potrebovali pogostejše preglede vsaj 2 tedna od pojava zaspanosti, ali dokler se simptomi ne izboljšajo; v poštev lahko pride tudi prekinitev zdravljenja.

Srčno-žilna bolezen

Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, možgansko-žilno boleznijo ali drugih stanjih, ki povečajo nagnjenost k hipotenziji. Kvetiapin lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo, zlasti v času začetnega prilagajanja odmerka, zato je treba odmerek v tem primeru zmanjšati ali ga titrirati postopno.

Konvulzije

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih se pogostnost konvulzij med bolniki, ki so jemali kvetiapin, in tistimi, ki so jemali placebo, ni razlikovala. Kot pri drugih antipsihotikih, moramo biti previdni pri zdravljenju bolnikov s konvulzijami v anamnezi (glejte poglavje 4.8).

Tardivna diskinezija

Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, moramo razmisliti o možnosti zmanjšanja odmerka kvetiapina ali o prekinitvi zdravljenja z njim (glejte poglavje 4.8).

Nevroleptični maligni sindrom

Pojav nevroleptičnega malignega sindroma povezujejo z antipsihotičnim zdravljenjem, vključno s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.8). Klinični znaki sindroma so hipertermija, spremembe psihičnega statusa, mišična togost, avtonomna nestabilnost in povečane vrednosti kreatin-fosfokinaze. Če se pojavijo znaki nevroleptičnega malignega sindroma, moramo zdravljenje s kvetiapiinom prekiniti in uvesti ustrezno 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. Med obdobjem pomarketinške uporabe sta levkopenija in/ali nevtropenija po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom izginili. Možna dejavnika tveganja 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 okužb in jim redno pregledovati število nevtrofilcev (dokler ne presežejo vrednosti $1,5 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 5.1).

Lipidi

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom so opazili povečanje koncentracije trigliceridov in holesterola (glejte poglavje 4.8). Povečanje koncentracije lipidov je treba ustrezno klinično obravnavati.

Ekstrapiramidni simptomi

V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom je bil kvetiapiin med zdravljenjem depresivnih epizod pri bolnikih z bipolarno motnjo povezan z večjo incidenco ekstrapiramidnih simptomov (EPS) kot placebo (glejte poglavje 4.8).

Medsebojno delovanje

Glejte tudi poglavje 4.5.

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

Hiperglikemija

Med zdravljenjem s kvetiapiinom so zelo redko poročali o hiperglikemiji ali poslabšanju že obstoječe sladkorne bolezni. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj sladkorne bolezni, zato svetujemo ustrezno klinično spremljanje (glejte poglavje 4.8).

Venska tromboembolija

Med uporabo antipsihotičnih zdravil so bili opisani primeri venske tromboembolije (VTE). Bolniki, ki prejemajo antipsihotike, imajo pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE. Zato je treba pred in med zdravljenjem s kvetiapiinom ugotoviti vse možne dejavnike tveganja in ukrepati preventivno.

Podaljšanje intervala QT

V kliničnih preskušanjih in pri uporabi v skladu s Povzetkom glavnih značilnosti zdravila, kvetiapiin ni bil povezan s stalnim povečevanjem absolutnih intervalov QT. Pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9) pa so opazili podaljšanje intervala QT. Kot pri drugih antipsihotikih, je tudi pri kvetiapiinu potrebna pozornost pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi ali družinsko anamnezo QT podaljšanja. Obenem je potrebna previdnost, če kvetiapiin predpišete skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc in sočasno z nevroleptiki, posebej pri starejših, pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT ter pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, srčno hipertrofijo, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

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, ki traja najmanj en ali dva tedna (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

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

V randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanjih so v populaciji dementnih bolnikov ob uporabi nekaterih atipičnih antipsihotikov, zabeležili 3-kratno povečanje tveganja za možgansko-žilne neželene učinke. Mehanizem tega povečanja ni znan. Povečanega tveganja se ne sme izključiti za ostale antipsihotike ali druge populacije bolnikov. Pri uporabi kvetiapina je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnikov z dejavniki tveganja za možgansko kap.

V metaanalizi atipičnih antipsihotičnih zdravil so ugotovili, da pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, obstaja povečano tveganje za smrt v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, toda v dveh 10-tedenskih, s placebom kontroliranih preskušanjih s kvetiapihom v isti populaciji bolnikov (n=710; povprečna starost 83 let; razpon 56-99 let), je bila pojavnost smrtnosti pri bolnikih, ki so jih zdravili s kvetiapihom 5,5 % in 3,2 % v skupini, ki je prejela placebo. Vzroki smrti v teh preskušanjih so bili različni in v skladu s pričakovanji za to populacijo. Ti podatki ne potrjujejo vzročne povezave med zdravljenjem s kvetiapihom in smrtjo pri starejših bolnikih z demenco.

Dodatne informacije

Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z valproatom ali litijem pri zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod so omejeni; kombinirano zdravljenje pa so bolniki dobro prenašali (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatki so v 3. tednu pokazali aditivni učinek. Druga študija ni pokazala aditivnega učinka v 6. tednu. Podatki o kombiniranem zdravljenju po 6. tednu niso na voljo.

Drugi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Kvetiapin Arrow 25 mg filmsko obložene tablete vsebujejo barvili sončno rumeno FCF (E110) in alurno rdeče AC (E129), ki lahko povzročita alergijske reakcije.

Kvetiapin Arrow 150 mg filmsko obložene tablete vsebujejo barvilo alurno rdeče AC (E129), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je encim, ki je primarno odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. V študijah interakcij pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba kvetiapina (odmerek 25 mg) s ketokonazolom, zaviralcem CYP3A4, povzročila 5- do 8-kratno povečanje AUC kvetiapina. Sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP3A4 je zato kontraindicirana. Prav tako ni priporočljiva uporaba kvetiapina skupaj s sokom grenivke.

V preskušanjih s ponavljajočimi odmerki za oceno farmakokinetike kvetiapina, uporabljenega pred in med zdravljenjem s karbamazepinom (znan induktor jetrnih encimov), so pri bolnikih ugotovili, da sočasna uporaba karbamazepina pomembno zviša očistek kvetiapina. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapihu (izmerjeno z AUC) v povprečju na 13- % izpostavljenost glede na uporabo samega kvetiapina; pri nekaterih bolnikih so opazili še večji učinek. Kot posledica tega medsebojnega delovanja lahko pride do nižjih plazemskih koncentracij, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapihom.

Sočasno zdravljenje s kvetiapihom in fenitoinom (induktor mikrosomalnih encimov) je povzročilo izrazito povečanje očistka kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki prejemajo

induktor jetrnih encimov, se zdravljenje s kvetiapiinom lahko začne le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapiinom večje kot tveganja pri prekinitvi zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna, in če je treba, lahko induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom) (glejte tudi poglavje 4.4).

Pri sočasnem jemanju kvetiapina z antidepresivom imipraminom (znanim zaviralcem CYP 2D6) ali fluoksetinom (znanim zaviralcem CYP 3A4 in CYP 2D6) se farmakokinetika kvetiapina ni spremenila v znatni meri.

Pri sočasnem jemanju kvetiapina z antipsihotikom risperidonom ali haloperidolom se farmakokinetika kvetiapina ni spremenila v znatni meri. Pri sočasni uporabi kvetiapina in tioridazina se poveča očistek kvetiapina za približno 70 %.

Pri sočasnem jemanju kvetiapina s cimetidinom se farmakokinetika kvetiapina ni spremenila.

Farmakokinetika litija se pri sočasnem jemanju s kvetiapiinom ni spremenila.

Sočasno jemanje natrijevega valproata in kvetiapina ni spremenila njune farmakokinetike v klinično pomembnem obsegu. Formalnih študij medsebojnega delovanja s pogosto uporabljanimi srčno-žilnimi zdravili niso izvedli.

Potrebna je previdnost pri jemanju kvetiapina sočasno z zdravili, za katere je znano, da povzročajo elektrolitsko neravnovesje ali podaljšajo QTc interval.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Pri nosečnicah varnost in učinkovitost kvetiapina nista ugotovljeni (glejte poglavje 5.3). Do zdaj v raziskavah na živalih ni bilo znakov, ki bi kazali na škodljive učinke, čeprav možnih učinkov na oko ploda še niso preučevali. Kvetiapiin se sme zato uporabljati med nosečnostjo le, če koristi zdravljenja upravičujejo možna tveganja. Pri novorojencih mater, ki so v času nosečnosti jemale kvetiapiin, so bili opaženi odtegnitveni simptomi.

Pri zarodkih, ki so bili v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno s kvetiapiinom), obstaja tveganje za nastanek neželenih učinkov med porodom. Neželeni učinki lahko vključujejo ekstrapiramidalne in/ali odtegnitvene simptome različne stopnje resnosti in trajanja. Poročali so o vznemirjenju, hipertoniji, hipotoniji, tresenju, somnolenci, dihalni stiski ali motnji hranjenja. Zato je potrebno novorojenčke skrbno spremljati.

Dojenje:

Ni znano, kolikšna količina kvetiapina se izloča v materino mleko. Ženskam, ki dojijo, svetujemo, naj dojenje med zdravljenjem s kvetiapiinom prekinajo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi svojih primarnih učinkov na osrednji živčni sistem lahko kvetiapiin vpliva na dejavnosti, ki zahtevajo pozornost. Zato je potrebno bolnikom svetovati, da ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler ni znana njihova individualna dovzetnost za ta učinek.

4.8 Neželeni učinki

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

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

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

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot sledi: 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 $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
Pogosti:	levkopenija ¹
Občasni:	eozinofilija, trombocitopenija
Neznani:	nevtropenija ¹
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Občasni:	preobčutljivost
Zelo redki:	anafilaktična reakcija ⁶
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	
Pogosti:	hiperprolaktinemija ¹⁶
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
Pogosti:	zvečan apetit
Zelo redki:	sladkorna bolezen ^{1, 5, 6}
<i>Psihiatrične motnje</i>	
Pogosti:	nenavadne sanje in nočne more
<i>Bolezni živčevja</i>	
Zelo pogosti:	omotica ^{4, 17} , zaspanost ^{2, 17} , glavobol
Pogosti:	sinkopa ^{4, 17} , ekstrapiramidni simptomi ^{1, 13}
Občasni:	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, dizartrijska
Zelo redki:	tardivna diskinezija ⁶
<i>Srčne bolezni</i>	
Pogosti:	tahikardija ⁴
<i>Očesne bolezni</i>	
Pogosti:	zamegljen vid
<i>Žilne bolezni</i>	

Pogosti:	ortostatska hipotenzija ^{4, 17}
Neznani:	med uporabo antipsihotičnih zdravil so poročali o pojavu venske trombembolije, vključno s primeri pljučne embolije in globoke venske tromboze
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
Pogosti:	rinitis
<i>Bolezni prebavil</i>	
Zelo pogosti:	suha usta
Pogosti:	zaprtost, dispepsija
Občasni:	disfagija ⁸
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Redki:	zlatenica ⁶
Zelo redki:	hepatitis ⁶
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Zelo redki:	angioedem ⁶ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁶
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
Redki:	priapizem, galaktoreja
<i>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</i>	
Neznani:	neonatalni odtegnitveni sindrom (glejte 4.6)
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Zelo pogosti:	odtegnitveni simptomi ^{1, 10}
Pogosti:	blaga astenija, periferni edem, iritabilnost
Redki:	maligni nevroleptični sindrom ¹
<i>Preiskave</i>	
Zelo pogosti:	zvišanje koncentracije serumskih trigliceridov ¹¹ zvišanje koncentracije celokupnega holesterola (predvsem holesterola LDL) ¹² povečanje telesne mase ⁹
Pogosti:	zvišane vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST) ³ , zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje glukoze v krvi do hiperglikemičnega nivoja ⁷
Občasni:	zvišane vrednosti γ -GT ³ , zmanjšanje števila trombocitov ¹⁴
Redki:	zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze ¹⁵

1. Glejte poglavje 4.4.

2. Zaspanost se lahko pojavi, običajno v prvih dveh tednih zdravljenja, in v splošnem izgine pri nadaljnjem jemanju kvetiapina.

3. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali kvetiapin, so opazili asimptomatično zvišanje vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST) ali γ -GT. Zvišanja so običajno tekom nadaljnjega zdravljenja s kvetiapihom reverzibilna.

4. Kot drugi antipsihotiki z zaviralnim delovanjem na adrenergične receptorje alfa1 lahko kvetiapin predvsem v začetnem obdobju titracije odmerkov povzroči ortostatsko hipotenzijo, povezano z omotico, s tahikardijo in pri nekaterih bolnikih tudi s sinkopo (glejte poglavje 4.4).
5. V zelo redkih primerih so poročali o poslabšanju že obstoječe sladkorne bolezni.
6. Izračun pogostnosti neželenih učinkov je bil izdelan le na osnovi pomarketinških podatkov.
7. Vrednost glukoze na tešče ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) ali vrednost glukoze po hrani v vsaj enem primeru ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).
8. Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so zabeležili samo v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.
9. Temelji na > 7 % povečanju telesne mase glede na začetno. Pojavi se pretežno v prvih tednih zdravljenja pri odraslih.
10. V akutnem, s placebom kontroliranim preskušanju z monoterapijo, v katerem so ocenjevali simptome po prekinitvi zdravljenja, so najpogostejše 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) vsaj v enem primeru.
12. Holesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) vsaj v enem primeru.
13. Glejte besedilo spodaj.
14. Število trombocitov vsaj enkrat $\leq 100 \times 10^9/l$.
15. Na podlagi poročil o neželenih učinkih v kliničnih preskušanjih. Zvišanje krvnih vrednosti kreatin-fosfokinaze, ki ni povezana z malignim nevroleptičnim sindromom.
16. Vrednosti prolaktina (bolniki > 18 let): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) moški; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) ženske kadarkoli.
17. Lahko vodi v padce.

O primerih podaljšanja QT intervala, ventrikularne aritmije, nenadne nepojasnjene smrti, srčnega infarkta in '*torsades de pointes*' so poročali pri uporabi nevroleptikov in se smatrajo za razredni učinek.

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina 8,9 % in med uporabo placeba 3,8 %. Toda incidenca posameznih neželenih dogodkov (npr. akatizije, ekstrapiramidne motnje, tremorja, diskinezije, distonije, nemira, nehotnega krčenja mišic, psihomotorične hiperaktivnosti in togosti mišic) je bila na splošno majhna in v nobeni terapevtski skupini ni presegla 4 %. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov podobna kot pri placebo (shizofrenija: 7,8 % pri kvetiapinu, 8,0 % pri placebo; bipolarna manija: 11,2 % pri kvetiapinu in 11,4 % pri placebo).

Zdravljenje s kvetiapiinom je v odvisnosti od velikosti odmerka povezano z majhnim zmanjšanjem koncentracije ščitničnega hormona, zlasti celokupnega T_4 in prostega T_4 . Zmanjšanje celokupnega in prostega T_4 je bilo največje v prvih 2 do 4 tednih zdravljenja s kvetiapiinom, ki se med dolgotrajnim zdravljenjem nista več spreminjala. Ne glede na trajanje zdravljenja se je v skoraj vseh primerih po prekinitvi zdravljenja s kvetiapiinom sprememba celokupnega in prostega T_4 uravnala. Manjše zmanjšanje celokupnega T_3 in reverzibilnega T_3 so opazili samo pri višjih odmerkih. Koncentracije TBG so bile nespremenjene in v splošnem niso kazale, da bi kvetiapin povzročal klinično pomemben hipotiroidizem, recipročnega zvišanja TSH namreč niso opazili.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih in v pomarketiških preskušanjih, so v primerih akutnega prevelikega odmerjanja s 13,6 grama oziroma 6 gramov samega kvetiapina, poročali o smrtnih primerih. Vendar pa so poročali tudi o preživetju bolnikov po akutnem prevelikem odmerjanju do 30 g kvetiapina. V pomarketiških izkušnjah so bili zelo redki primeri prevelikega odmerjanja samega kvetiapina, ki so se končali s smrtjo ali komo, ali podaljšanjem intervala QT.

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

V splošnem so se pojavili znaki in simptomi, ki so posledica premočnih znanih farmakoloških učinkov zdravila, npr. dremavost in sedacija, tahikardija in hipotenzija.

Specifični antidot za kvetiapin ni znan. Pri hudih znakih zastrupitve moramo pomisliti tudi na možnost sočasne uporabe več različnih zdravil. Priporočljivi so ukrepi intenzivne nege, ki naj vključujejo postopke za sprostitev in vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti, zagotavljanje ustrezne oksigenacije in ventilacije, ter spremljanje in podporo delovanja srca in žilja. Čeprav možnosti preprečevanja absorpcije prevelikih odmerkov niso preučevali, lahko razmislimo tudi o možnosti praznjenja želodca (po intubaciji, če je bolnik nezavesten) in dajanja aktivnega oglja skupaj z odvajalom.

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: N05AH04.

Mehanizem delovanja

Kvetiapin je atipični antipsihotik.

Kvetiapin in aktivni plazemski metabolit pri človeku, N-dealkil kvetiapin, delujeta na več nevrottransmiterskih receptorjev. Kvetiapin in N-dealkil kvetiapin 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 receptorji D₂ pri kvetiapinu prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim in manjši nagnjenosti k ekstrapiramidnim neželenim učinkom (EPS). Dodatno ima N-dealkil kvetiapin visoko afiniteto za prenašalce noradrenalina (NET). Kvetiapin in N-dealkil kvetiapin 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 antipsihotičnega delovanja, npr. pogojevanem izogibanju. Zavira tudi delovanje agonistov dopamina, izmerjeno na podlagi opazovanja vedenja ali elektrofiziološko, in zvišuje koncentracije presnovkov dopamina, kar je opredeljeno kot nevrokemični indeks blokade receptorjev D₂.

V predkliničnih raziskavah, ki napovedujejo nagnjenost k EPS, so pokazali, da kvetiapin ni kot drugi standardni antipsihotiki in ima atipičen 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 mezolimbičnih, ne pa tudi v nigrostriatnih dopaminergičnih nevronih. Po akutni in kronični uporabi kvetiapin izkazuje minimalno nagnjenost k distoniji pri opicah vrste Cebus, ki so senzitivirane s haloperidolom ali zdravil še niso prejemale. Rezultati teh testov napovedujejo, da bi morala biti pri kvetiapinu nagnjenost k EPS minimalna, zato so predpostavili, da bi pri zdravilih, pri katerih je nagnjenost k EPS nižja, lahko bila manjša tudi nagnjenost k tardivni diskineziji (glejte poglavje 4.8).

Ni znano, v kolikšni meri N-dealkilni presnovek kvetiapina prispeva k farmakološkemu delovanju kvetiapina pri človeku.

Klinična učinkovitost

Rezultati treh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj pri bolnikih s shizofrenijo pri različnih odmerkih kvetiapina ne kažejo na razlike glede pogostnosti EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov med skupino, ki je prejemala kvetiapin, in skupino, ki je prejemala 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.

V štirih s placebom nadzorovanih 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 prejemala kvetiapin, in skupino, ki je prejemala placebo.

V študijah, nadzorovanih s placebom pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, pojavnost možgansko-žilnih neželenih učinkov na 100 bolnikovih let ni bila večja pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapinom, kot pri bolnikih, ki so prejemali placebo.

Pri zmanjševanju maničnih simptomov pri bolnikih z zmernimi do hudimi maničnimi epizodami po 3 in 12 tednih je bil kvetiapin v dveh preskušanjih samostojnega zdravljenja učinkovitejši v primerjavi s placebom. Ni podatkov iz dolgotrajnih študij, ki bi pokazali učinkovitost kvetiapina pri preprečevanju poznejših maničnih ali depresivnih epizod. Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z valprojsko kislino ali litijem pri zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod po 3 in 6 tednih so omejeni, kombinirano zdravljenje pa so bolniki dobro prenašali. Podatki so v 3. tednu pokazali aditivni učinek. V drugi študiji pa v 6. tednu aditivnega učinka niso dokazali. Po 6. tednu podatkov o kombiniranem zdravljenju ni na voljo.

Povprečna mediana odmerka kvetiapina v zadnjem tednu pri bolnikih, ki so se na zdravilo odzivali, je bila približno 600 mg/dan, približno 85 % teh bolnikov pa je bilo v območju odmerkov med 400 in 800 mg/dan.

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

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

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

Klinična preskušanja so pokazala, da je kvetiapin pri shizofreniji in maniji učinkovit pri uporabi dvakrat na dan, čeprav je farmakokinetični razpolovni čas kvetiapina približno 7 ur. To dodatno podpirajo podatki študije s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), kjer so ugotovili, da so receptorji 5HT₂ in D₂ zasedeni s kvetiapihom do 12 ur. Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 800 mg/dan, nista bili ocenjeni.

V slepih kliničnih preskušanjih niso potrdili dolgoročne učinkovitosti kvetiapina pri preprečevanju ponovitev shizofrenije. V odprtih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo je bil kvetiapin učinkovit pri vzdrževanju kliničnega izboljšanja med nadaljnjim zdravljenjem pri tistih bolnikih, ki so pokazali odziv že na začetno zdravljenje, kar nakazuje dolgoročno učinkovitost.

V kliničnih preskušanjih, kjer so primerjali placebo z monoterapijo, pri bolnikih z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, je incidenca vsaj enega pojava števila nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ znašala 1,72 % pri bolnikih, ki so se zdravili s kvetiapihom v primerjavi z 0,73 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V vseh kliničnih preskušanjih (kontroliranih s placebom, odprtih, primerjanih z aktivnim zdravljenjem; z bolniki z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$), je incidenca vsaj enega pojava števila nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$ znašala 0,21 % pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin in 0 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Incidenca števila nevtrofilcev $\geq 0,5 < 1,0 \times 10^9/l$ pa je bila 0,75 % pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin in 0,11 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kvetiapin se po peroralnem vnosu dobro absorbira in obsežno presnavlja. Jemanje zdravila s hrano na biološko uporabnost kvetiapina nima pomembnega vpliva. Približno 83 % kvetiapina se veže na beljakovine v plazmi. Koncentracija aktivnega N-dealkil metabolita je v stacionarnem stanju 35 % delež koncentracije, opažene pri kvetiapihu. Razpolovni čas izločanja kvetiapina in N-dealkil kvetiapina je približno 7 oziroma 12 ur.

Farmakokinetika kvetiapina in N-dealkil kvetiapina je linearna v odobrenem območju odmerjanja. Kinetika kvetiapina se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

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

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek manjši od 30 ml/min/1,73 m²) in bolnikih s hudo okvaro jeter (stabilna alkoholna ciroza) je povprečni plazemski očistek kvetiapina manjši za približno 25 %, čeprav so individualne vrednosti očistkov znotraj območja, ki velja za zdrave

osebe. Srednja vrednost koncentracije frakcije prostega kvetiapina in aktivnega plazemskega metabolita N-dealkil kvetiapina pri človeku, ki se izloči v urin, je < 5 %.

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 izmerimo v seču, 21 % pa v blatu. Povprečni plazemski očistek kvetiapina se pri bolnikih z znano jetrno okvaro (stabilna alkoholna ciroza) zmanjša za približno 25 %. Ker se kvetiapin obsežno presnavlja 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).

Raziskave *in vitro* so pokazale, da je encim CYP 3A4 glavni encim, odgovoren za presnovo kvetiapina, ki poteka prek citokroma P450. N-dealkil kvetiapin v glavnem nastane in se izloči preko CYP 3A4.

Kvetiapin in več njegovih presnovkov (vključno N-dealkil kvetiapin) 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 v območju odmerkov, ki so 300 do 800 mg na 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.

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 nivojih izpostavljenosti zdravil opazili naslednje spremembe, ki pa še niso bile potrjene v dolgoročnih kliničnih raziskavah.

Pri podganah so opazili nalaganje pigmenta v žlezo ščitnico; pri opicah vrste *Cynomolgus* so opazili hipertrofijo folikularnih celic ščitnice, znižanje koncentracije T3 v plazmi, znižanje koncentracije hemoglobina in zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic; pri psih pa zamotnitev očesne leče in katarakte.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Obloga tablete:**25 mg tablete:**

polivinilakohol – delno hidroliziran
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
sončno rumeno FCF (E110)
alurno rdeče AC (E129)
indigotin (E132)

100 mg tablete:

polivinilakohol – delno hidroliziran
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rumeni železov oksid (E172)

150 mg tablete:

polivinilakohol – delno hidroliziran
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rumeni železov oksid (E172)
indigotin (E132)
alurno rdeče AC (E129)

200 mg tablete:

polivinilakohol – delno hidroliziran
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec

300 mg tablete:

polivinilakohol – delno hidroliziran
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s PVC/PVDC/aluminijevimi pretisnimi omoti v pakiranju po 6, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 in 100 (5 x 20) tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Arrow Generics Limited
Unit 2, Eastman Way, Stevenage, Hertfordshire, SG1 4SZ
Velika Britanija

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

Kvetiapin Arrow 25 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1717/10
Kvetiapin Arrow 100 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1718/10
Kvetiapin Arrow 150 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1719/10
Kvetiapin Arrow 200 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1720/10
Kvetiapin Arrow 300 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1721/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

03.09.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.3.2012