

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ketipinor 25 mg filmsko obložene tablete
Ketipinor 100 mg filmsko obložene tablete
Ketipinor 200 mg filmsko obložene tablete
Ketipinor 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

25 mg tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

100 mg tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

200 mg tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

300 mg tablete: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat (20,7 mg v 100 mg tabletah, 41,4 mg v 200 mg tabletah, 62,1 mg v 300 mg tabletah).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Ketipinor 25 mg: rjava/temno rožnata, okrogla, obojestransko izbočena filmsko obložena tableta premera 6 mm, z oznako OR41 na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Ketipinor 100 mg: svetlo rumena, okrogla, obojestransko izbočena filmsko obložena tableta premera 8 mm, z oznako OR411 na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Ketipinor 200 mg: bela, okrogla, obojestransko izbočena filmsko obložena tableta premera 11 mm, z oznako OR412 na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Ketipinor 300 mg: bela, filmsko obložena tableta v obliki kapsule dolžine 19 mm, z oznako OR413 na eni strani in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje shizofrenije
- Zdravljenje zmernih do hudih epizod manije, povezanih z bipolarno motnjo
- Zdravljenje hudih epizod depresije pri bipolarni motnji
- Preprečevanje ponovitve bolezni pri bolnikih z bipolarno motnjo ter bolnikih z epizodami manije ali depresije, ki se odzivajo na zdravljenje s kvetiapinom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Zdravilo Ketipinor se lahko daje s hrano ali brez nje.

Odrasli

Pri *zdravljenju shizofrenije* je treba zdravilo Ketipinor jemati dvakrat na dan: celokupni dnevni odmerek v prvih štirih dneh zdravljenja je:

1. dan	50 mg
2. dan	100 mg
3. dan	200 mg
4. dan	300 mg

Od 4. dneva zdravljenja naprej je treba odmerek titrirati do običajnega učinkovitega odmerka od 300 do 450 mg na dan. Odvisno od kliničnega odziva in prenašanja zdravila pri posameznem bolniku je dovoljeno odmerek prilagajati v razponu od 150 do 750 mg na dan.

Pri *zdravljenju epizod manije, povezanih z bipolarno motnjo*, je treba zdravilo Ketipinor dajati dvakrat na dan: celokupni dnevni odmerek v prvih štirih dneh zdravljenja je:

1. dan	100 mg
2. dan	200 mg
3. dan	300 mg
4. dan	400 mg

Do 6. dne je treba odmerke prilagoditi do 800 mg na dan, v korakih, ki ne smejo biti večji od 200 mg na dan. Pri posameznem bolniku je odvisno od kliničnega odziva in prenašanja zdravila odmerek dovoljeno prilagajati v razponu od 200 do 800 mg na dan. Običajen učinkovit odmerek je v razponu od 400 do 800 mg na dan.

Pri *zdravljenju epizod depresije pri bipolarni motnji* je treba zdravilo Ketipinor dajati enkrat na dan pred spanjem: celokupni dnevni odmerek v prvih štirih dneh zdravljenja je:

1. dan	50 mg
2. dan	100 mg
3. dan	200 mg
4. dan	300 mg

Priporočen dnevni odmerek je 300 mg. V kliničnih preskušanjih pri skupini, ki je prejela odmerek 600 mg, v primerjavi s skupino, ki je prejela odmerek 300 mg, ni bilo opažene dodatne koristi (glejte poglavje 5.1). Posamezni bolniki lahko imajo koristi pri odmerku 600 mg. Odmerke, večje od 300 mg, mora uvesti zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem bipolarnih motenj. Pri posameznih bolnikih so klinična preskušanja v primeru težav s prenašanjem zdravila pokazala, da je mogoče odmerek zmanjšati na najmanj 200 mg.

Za preprečevanje ponovitve bolezni pri bipolarni motnji: Za preprečevanje ponovitve epizod manije, depresije in mešanih epizod pri bipolarni motnji morajo bolniki, ki se pri akutnem zdravljenju bipolarne motnje odzivajo na kvetiapin, nadaljevati zdravljenje z enakimi odmerki. Pri posameznem bolniku se odvisno od kliničnega odziva in prenašanja zdravila lahko odmerek prilagaja v razponu od 300 do 800 mg na dan razdeljeno na dva odmerka. Pomembno je, da se pri vzdrževalnem zdravljenju daje najmanjši še učinkovit odmerek.

Starejši

Kot pri drugih antipsihotikih in antidepresivih, je treba kvetiapin uporabljati previdno pri starejših, zlasti v začetnem obdobju odmerjanja. Pri njih bo morda potrebno počasnejše titriranje odmerka in tudi dnevni terapevtski odmerki so lahko manjši kot pri mlajših bolnikih, odvisno od kliničnega odziva in prenašanja zdravila pri posameznem bolniku. Srednji plazemski očistek kvetiapina je bil pri starejših bolnikih v primerjavi z mlajšimi bolniki zmanjšan za 30 do 50 %.

Učinkovitost in varnost zdravila pri bolnikih, starejših od 65 let, z epizodami depresije v okviru bipolarnе motnje, nista bili ovrednoteni.

Otroci in mladostniki

Uporaba kvetiapina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva zaradi pomanjkanja podatkov, ki bi podpirali njegovo uporabo v tej starostni skupini. Ugotovitve s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj zdravila so predstavljene v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerka.

Okvara jeter

Kvetiapin se obsežno presnovi v jetrih, zato ga je treba pri bolnikih z znano okvaro jeter uporabljati previdno, zlasti v začetnem obdobju odmerjanja. Pri bolnikih z okvaro jeter mora biti začetni odmerek 25 mg na dan. Odmerek se lahko povečuje v korakih po 25 do 50 mg na dan, dokler ni dosežen učinkovit odmerek glede na klinični odziv in prenašanje zdravila pri posameznem bolniku.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.
- Sočasna uporaba zaviralcev citokroma P450 3A4, npr. zaviralcev proteaz HIV, azolskih antimikotikov, eritromicina, klaritromicina in nefazodona, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker ima kvetiapin več indikacij, je treba varnostni profil obravnavati glede na diagnozo posameznega bolnika in odmerek, ki ga prejema.

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

Uporaba kvetiapina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva zaradi pomanjkanja podatkov, ki bi podpirali njegovo uporabo v tej starostni skupini. Klinična preskušanja s kvetiapinom so pokazala, da poleg znanega varnostnega profila pri odraslih (glejte poglavje 4.8) pri otrocih in mladostnikih v primerjavi z odraslimi prihaja pogosteje do določenih neželenih dogodkov (povečan apetit, povišana serumska raven prolaktina in ekstrapiramidnih simptomov) in en neželeni dogodek, ki v študijah pri odraslih predhodno še ni bil odkrit (zvišan krvni tlak). Spremembe v testih delovanja ščitnice so bile opažene tudi pri otrocih in mladostnikih.

Poleg tega dolgoročne varnostne posledice zdravljenja s kvetiapinom na rast in razvoj po 26 tednih niso bile preučevane. Dolgoročne posledice na kognitivni in vedenjski razvoj niso znane.

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri zdravljenju otrok in mladostnikov s kvetiapinom je bil kvetiapin povezan z večjo pogostnostjo ekstrapiramidnih simptomov (EPS) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo zaradi shizofrenije in bipolarnе manije (glejte poglavje 4.8).

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija pri bipolarni motnji je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in 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 spremljati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Poleg tega morajo zdravniki po nenadnem prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom upoštevati morebitno tveganje s samomorom povezanih dogodkov zaradi znanih dejavnikov tveganja za zdravljeno bolezen. Druga psihiatrična stanja, za katera se predpisuje kvetiapin, je mogoče povezati z večjim tveganjem za s samomorom povezane dogodke. Ta stanja so lahko komorbidna s hudimi epizodami depresije. Zato je treba enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju bolnikov s hudimi epizodami depresije upoštevati tudi pri zdravljenju bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami.

Pri bolnikih z anamnezo s samomorom povezanih dogodkov ali bolnikih, ki kažejo precejšnjo stopnjo za samomorilno ideacijo pred začetkom zdravljenja, je znano večje tveganje za samomorilne misli ali poskuse samomora, zato jih je treba med zdravljenjem pozorno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala večje tveganje za samomorilno vedenje pri zdravljenju z antidepresivi v primerjavi s prejetjem placeba pri bolnikih, mlajših od 25 let.

Bolnike, zlasti tiste z visokim tveganjem, je treba pozorno spremljati med zdravljenjem še posebej v začetni fazi zdravljenja in po sledečih spremembah odmerkov. Bolnike (in njihove skrbnike) je treba opozoriti na potrebo po spremljanju kakršnih koli kliničnih poslabšanj, samomorilnega vedenja ali misli in nenavadnih vedenjskih sprememb ter v primeru prisotnosti teh simptomov takoj poiskati zdravniško pomoč.

V kratkotrajnih s placebom nadzorovanih kliničnih študijah pri bolnikih s hudimi epizodami depresije pri bipolarni motnji je bilo opaženo večje tveganje za pojav s samomorom povezanih dogodkov 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 %).

Ekstrapiramidni simptomi

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri zdravljenju odraslih bolnikov s kvetiapiinom je bil kvetiapin povezan z večjo pogostnostjo ekstrapiramidnih simptomov (EPS- "*extrapyramidal symptoms*") v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo zaradi hudih epizod depresije pri bipolarni motnji (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Uporaba kvetiapina je bila povezana z razvojem akatizije, za katero so značilni subjektivno neprijeten ali mučen nemir in potreba po gibanju, ki jo pogosto spremlja nezmožnost sedenja ali stanja pri miru. Ti simptomi se najpogosteje pojavijo v prvih nekaj tednih zdravljenja. Za bolnike z omenjenimi simptomi je zvečanje odmerka lahko škodljivo.

Tardivna diskinezija

Tardivna diskinezija je sindrom potencialno ireverzibilnih, neprostovoljnih in diskinetičnih premikov, ki se lahko razvijejo pri bolnikih, ki prejemajo antipsihotike, vključno s kvetiapiinom. Če se pojavijo znaki ali simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja z zdravilom Ketipinor. Simptomi tardivne diskinezije se lahko poslabšajo ali celo nastanejo po prenehanju jemanja zdravila (glejte poglavje 4.8).

Somnolenca in omotica

Zdravljenje s kvetiapiinom so povezali s somnolenco in podobnimi simptomi, kot je sedacija (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih zdravljenja bolnikov z bipolarno depresijo so se ti navadno pojavili v prvih treh dneh zdravljenja in so bili pretežno blagi do zmerni. Bolniki z bipolarno depresijo, pri katerih se pojavi zelo izrazita somnolence, bodo morda potrebovali pogostejše preglede vsaj dva tedna od pojava somnolence ali dokler se simptomi ne izboljšajo; razmisliti je treba tudi o prekinitvi zdravljenja.

Zdravljenje s kvetiapiinom je povezano z ortostatsko hipotenzijo in z njo povezano omotico (glejte poglavje 4.8), do katere, podobno kot pri somnolenci, prihaja v času začetnega prilagajanja odmerka. Zaradi tega se lahko zveča pogostnost nezgodnih poškodb (padcev), zlasti pri starejši populaciji. Zato je treba bolnikom svetovati, naj bodo previdni, dokler niso seznanjeni z možnimi učinki tega zdravila.

Srce in ožilje

Zdravilo Ketipinor je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT, možgansko-žilno boleznijo ali drugih stanjih, ki povečajo nagnjenost k hipotenziji. Zdravilo Ketipinor lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo, zlasti v začetnem obdobju titriranja odmerka, zato je treba odmerek v tem primeru zmanjšati ali ga titrirati postopno. Pri bolnikih z osnovno srčno-žilno boleznijo bo morda potreben počasnejši režim titriranja.

Konvulzije

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih ni bilo razlik v pogostnosti konvulzij pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom ali placebom. Za bolnike z anamnezo konvulzij ni na voljo podatkov o pogostnosti napadov. Kot pri drugih antipsihotikih, je pri zdravljenju bolnikov z anamnezo konvulzij priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.8).

Nevroleptični maligni sindrom

Pojav nevroleptičnega malignega sindroma povezujejo z antipsihotičnim zdravljenjem, vključno s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.8). Klinični znaki zajemajo hipertermijo, spremembe psihičnega stanja, mišično togost, avtonomno nestabilnost in povišane vrednosti kreatin-fosfokinaze. Če se pojavijo znaki nevroleptičnega malignega sindroma, je treba zdravljenje z zdravilom Ketipinor prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Huda nevtropenija

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom so občasno poročali o hudi nevtropeniji (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/L$). Huda nevtropenija se je v večini primerov pojavila v nekaj mesecih po začetku jemanja kvetiapina. Očitne povezave z odmerkom ni bilo. Po izkušnjah v obdobju trženja sta levkopenija in/ali nevtropenija po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom izginili. Možna dejavnika tveganja za nevtropenijo sta že obstoječe manjše število belih krvnih celic (WBC) in predhodna, z zdravili povzročena nevtropenija. Dajanje kvetiapina je treba prekiniti pri bolnikih s številom nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/L$. Pri bolnikih moramo biti pozorni na znake in simptome okužb in redno pregledovati njihovo število nevtrofilcev (dokler ne presežejo vrednosti $1,5 \times 10^9/L$) (glejte poglavje 5.1).

Medsebojno delovanje

Glejte tudi poglavje 4.5.

Sočasno jemanje kvetiapina in močnih induktorjev jetrnih encimov, kot sta karbamazepin ali fenitoin, bistveno zniža plazemsko koncentracijo kvetiapina, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapiinom. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, je zdravljenje s kvetiapiinom dovoljeno uvesti samo, če zdravnik meni, da koristi kvetiapina odtehtajo tveganja zaradi prekinitve zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je kakršna koli sprememba induktorja

postopna, po potrebi je induktor treba nadomestiti z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom).

Telesna masa

Pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, so poročali o povečanju telesne mase, zato je te bolnike treba spremljati in jih obravnavati, kot je klinično primerno in v skladu z veljavnimi smernicami za antipsihotike (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Hiperglikemija

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

Lipidi

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom sta bila opažena porast trigliceridov, holesterola LDL in celokupnega holesterola ter znižanje holesterola HDL (glejte poglavje 4.8). Spremembe v lipidih je treba ustrezno klinično obravnavati.

Tveganje za presnovne motnje

Glede na opažene spremembe v telesni masi, ravni glukoze (glejte poglavje o hiperglikemiji) in lipidov v krvi, opaženih v kliničnih študijah, lahko pride do poslabšanja profila presnovnega tveganja pri bolnikih (vključno s tistimi z normalnimi izhodiščnimi vrednostmi), kar je treba ustrezno klinično obravnavati (glejte poglavje 4.8).

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. V obdobju trženja so poročali o podaljšanju intervala QT pri kvetiapiinu v terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 4.8) in pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Podobno kot pri drugih antipsihotičnih zdravilih, je tudi pri kvetiapiinu potrebna pozornost pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi ali družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT. Obenem je potrebna previdnost, če je kvetiapiin predpisan skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, ali hkrati z nevroleptiki, zlasti pri starejših bolnikih, pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT ter pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Akutni odtegnitveni simptomi

Po nenadnem prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom so poročali o akutnih odtegnitvenih simptomih, kot so nespečnost, navzea, glavobol, diareja, bruhanje, omotica in razdražljivost. Priporočljivo je postopno prenehanje zdravljenja, ki traja vsaj 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 nadzorovanih preskušanjih so pri populaciji dementnih bolnikov ob uporabi nekaterih atipičnih antipsihotikov zabeležili približno 3-kratno povečanje tveganja za možgansko-žilne neželene dogodke. Mehanizem za tovrstno povečano tveganje ni znan. Povečanega tveganja ni mogoče 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 poročali, 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 nadzorovanih študijah s kvetiapihom pri isti populaciji bolnikov (n = 710; povprečna starost: 83 let; razpon: 56–99 let) je bila pojavnost umrljivosti pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapihom, 5,5 % in 3,2 % v skupini, ki je prejela placebo. Bolniki v teh preskušanjih so umrli zaradi vzrokov, ki so se skladali s pričakovanji za to populacijo. Ti podatki ne potrjujejo vzročne povezave med zdravljenjem s kvetiapihom in smrtjo pri starejših bolnikih z demenco.

Disfagija

Pri uporabi kvetiapina so poročali o disfagiji (glejte poglavje 4.8). Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z večjim tveganjem za aspiracijsko pljučnico.

Venska trombembolija (VTE)

Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih venske trombembolije (VTE). Ker so pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, pogosto prisotni dejavniki tveganja za vensko trombembolijo, je pred in med zdravljenjem s kvetiapihom treba opredeliti vse dejavnike tveganja za vensko trombembolijo ter uvesti ustrezne preventivne ukrepe.

Pankreatitis

Pri kliničnih preskušanjih in po izkušnjah v obdobju trženja so poročali o pankreatitisu, vendar pa ni bila ugotovljena vzročna povezava. V poročilih v obdobju trženja so bili pri velikem številu bolnikov prisotni dejavniki, ki so znano povezani s pankreatitisom, kot so zvišano število trigliceridov (glejte poglavje 4.4 Lipidi), žolčni kamni in uživanje alkohola.

Dodatne informacije

Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z divalproksom ali litijem pri zdravljenju akutnih zmernih do hudih epizod manije so omejeni; kombinirano zdravljenje so bolniki dobro prenašali (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatki so v tretjem tednu pokazali aditivni učinek.

Ketiapinor tablete 100 mg, 200 mg in 300 mg vsebujejo laktozo monohidrat (glejte poglavje 2). Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze, ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glede na primarne učinke kvetiapina na osrednji živčni sistem je potrebna previdnost pri uporabi kvetiapina v kombinaciji z drugimi zdravili s centralnim delovanjem in uživanjem alkohola.

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je encim, ki je primarno odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. V študiji medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba kvetiapina (v odmerku 25 mg) s ketokonazolom, zaviralcem CYP3A4, povzročila 5- do 8-kratno povečanje AUC vrednosti za kvetiapin. Sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP3A4 je zato kontraindicirana. Prav tako ni priporočljivo jemanje kvetiapina skupaj s sokom grenivke.

V preskušanju z večkratnim odmerjanjem pri bolnikih za oceno farmakokinetike kvetiapina, uporabljenega pred in med zdravljenjem s karbamazepinom (znanim induktorjem jetrnih encimov), je bilo ugotovljeno, da sočasna uporaba karbamazepina pomembno zviša očistek kvetiapina. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapinu (izmerjeno z AUC vrednostjo) v povprečju na 13-%; pri nekaterih bolnikih so opazili še večji učinek. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapinu (izmerjeno z AUC vrednostjo) v povprečju na 13 % izpostavljenost glede na uporabo samega kvetiapina; pri nekaterih bolnikih so opazili še večji učinek. Kot posledica tega medsebojnega delovanja se lahko pojavijo nižje plazemske koncentracije, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapinom.

Sočasna uporaba kvetiapina in fenitoina (drug induktor mikrosomalnih encimov) je povzročilo izrazito povečanje očistka kvetiapina za približno 450 %.

Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, je zdravljenje s kvetiapinom dovoljeno uvesti samo, če zdravnik meni, da koristi kvetiapina odtehtajo tveganja zaradi opustitve induktorja jetrnih encimov. Pomembno je, da je kakršna koli sprememba induktorja postopna, in če je potrebno, je induktor treba nadomestiti z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom) (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasni uporabi kvetiapina z antidepressivom imipraminom (znanim zaviralcem CYP 2D6) ali fluoksetinom (znanim zaviralcem CYP 3A4 in CYP 2D6) se farmakokinetika kvetiapina ni bistveno spremenila.

Pri sočasni uporabi kvetiapina z antipsihotikom risperidonom ali haloperidolom se farmakokinetika kvetiapina ni bistveno spremenila. Pri sočasni uporabi kvetiapina in tioridazina se je očistek kvetiapina povečal za približno 70 %.

Pri sočasni uporabi kvetiapina s cimetidinom se farmakokinetika kvetiapina ni spremenila.

Farmakokinetika litija se pri sočasni uporabi s kvetiapinom ni spremenila.

Farmakokinetika natrijevega valproata in kvetiapina se med njuno sočasno uporabo ni klinično pomembno spremenila. Retrospektivna študija pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli valproat ali kvetiapin ali oboje, je pri skupini s kombiniranim zdravljenjem v primerjavi s skupino s samostojnim zdravljenjem pokazala večjo pogostnost levkopenije in nevtropenije.

Formalne študije medsebojnega delovanja s pogosto uporabljanimi zdravili za srčno-žilne bolezni niso bile izvedene.

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

Pri bolnikih, ki so jemali kvetiapin, so poročali o lažnih pozitivnih rezultatih pri encimsko-immunskih testih za metadon ali triciklične antidepressive. Priporočljiva je potrditev dvomljivih rezultatov imunskega presejalnega testa z ustrežno kromatografsko tehniko.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost in učinkovitost kvetiapina med nosečnostjo še nista dokazani. Doslej v študijah na živalih ni bilo znakov, ki bi kazali na škodljive učinke, čeprav možnih učinkov na oči ploda še niso preučevali. Zdravilo Ketipinor se sme zato uporabljati med nosečnostjo samo, če koristi zdravljenja upravičujejo možna tveganja. Po nosečnostih, pri katerih je bil uporabljen kvetiapin, so opazili neonatalne odtegnitvene simptome. Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni

antipsihotikom (vključno s kvetiapiinom), obstaja tveganje neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, ki se lahko razlikujejo glede na resnost in trajanje po porodu. Poročali so o pojavu vznemirjenosti, hipertonije, hipotonije, tremorja, somnolence, dihalnih stisk in motenj pri hranjenju. Zato je treba novorojenčke pozorno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Dojenje

Objavljena so bila poročila o izločanju kvetiaptina v materino mleko, vendar pa količina izločanja ni bila dosledna. Ženskam, ki dojijo, je zato treba svetovati, da naj se izogibajo dojenju med zdravljenjem z zdravilom Ketipinor.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi primarnih učinkov na osrednji živčni sistem lahko kvetiapiin ovira dejavnosti, ki zahtevajo miselno zbranost. Zato je treba bolnikom svetovati, da naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler ni znana njihova individualna dovzetnost za ta učinek.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje poročani neželeni učinki kvetiapina so somnolenca, omotica, suha usta, blaga astenija, zaprtost, tahikardija, ortostatska hipotenzija in dispepsija.

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

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

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Zelo redki (< 1/10.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	znižana raven hemoglobina ²³	levkopenija ^{1,29} , znižano število nevtrofilcev, povečano število eozinofilcev ²⁸	trombocitopenija, anemija, znižano število krvnih ploščic ¹⁴	agranulocitoza ²⁷		nevtropenija ¹
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost (vključno z alergijskimi reakcijami kože)		anafilaktična reakcija ⁶	
Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinmija ¹⁶ , znižana vrednost celokupnega T ₄ ²⁵ , znižana vrednost prostega T ₄ ²⁵ , znižana	znižana vrednost prostega T ₃ ²⁵ , hipotiroidizem ²		neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona	

		vrednost celokupnega T ₃ ²⁵ , zvišana vrednost TSH ²⁵				
Presnovne in prehranske motnje	povišana raven serumskih trigliceridov ^{11,3} , ¹ , povišana raven celokupnega holesterola (zlasti holesterola LDL) ^{12,31} , znižana raven holesterola HDL ^{18,31} , povečana telesna masa ^{9,31}	povečan apetit, povišana raven glukoze v krvi do stopnje hiperglikemije ^{7,31}	hiponatremija ²⁰ , sladkorna bolezen ^{1,5,6}	presnovni sindrom ³⁰		
Psihiatrične motnje		nenavadne sanje in nočne more, samomorilna ideacija in samomorilno vedenje ²¹		somnambulizem in z njim povezane reakcije, kot so govorjenje v spanju in s spanjem povezane motnje hranjenja		
Bolezni živčevja	omotica ^{4,17} , somnolenca ^{2,17} , glavobol	sinkopa ^{4,17} , ekstrapiramidni sindromi ^{1,22} , dizartrijska	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, tardivna diskinezija ^{1,6}			
Očesne bolezni		zamegljen vid				
Srčne bolezni		tahikardija ⁴ , palpitacije ²⁴	podaljšanje intervala QT ^{1,13,19} , bradikardija ³³			
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija ^{4,17}		venska tromboembolija ¹		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinitis, dispneja ²⁴				
Bolezni prebavil	suha usta	zaprtost, dispepsija, bruhanje ²⁶	disfagija ⁸	pankreatitis		
Bolezni jeter, žolčnika in		povišana raven serumskih		zlatenica ⁶ , hepatitis		

žolčevodov		transaminaz (ALT, AST) ³ , povišana raven jetrnega encima γ -GT ³				
Bolezni kože in podkožja					angioedem ⁶ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁶	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva					rabdomiloza	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju						odtegnitveni sindrom pri novorojenčkih ³²
Motnje reprodukcije in dojk			motnje spolnosti	priapizem, galaktoreja, otekanje dojk, menstrualne motnje		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	odtegnitveni (prekinitveni) simptomi ^{1,10}	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		nevroleptični maligni sindrom ¹ , hipotermija		
Preiskave				povišana krvna vrednost kreatin-fosfokinaze ¹⁵		

(1) Glejte poglavje 4.4.

(2) Pojavi se lahko somnolenca, navadno v prvih dveh tednih zdravljenja, ki med nadaljnjo uporabo kvetiapina praviloma mine.

(3) Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli kvetiapin, so opazili nesimptomatsko zvišanje serumskih transaminaz (ALT, AST) (prehod kadar koli iz normalnega do > 3-kratne zgornje meje razpona normalnih vrednosti) ali encima γ -GT. Ta zvišanja so bila med nadaljevanjem zdravljenja s kvetiapihom ponavadi reverzibilna.

(4) Tako kot druga antipsihotična zdravila, ki delujejo tudi kot blokatorji α_1 -adrenergičnih receptorjev, tudi kvetiapin pogosto povzroči ortostatsko hipotenzijo, ki je povezana z omotico, tahikardijo in pri nekaterih bolnikih s sinkopo, kar je zlasti pogosto v začetnem obdobju titriranja odmerka (glejte poglavje 4.4).

(5) V zelo redkih primerih so poročali o poslabšanju obstoječe sladkorne bolezni.

(6) Izračun pogostosti neželenih učinkov je bil izdelan samo na osnovi podatkov v obdobju trženja.

(7) Vrednost glukoze v krvi na tešče ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) ali vrednost glukoze po obroku ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) vsaj v enem primeru.

(8) Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so zabeležili samo v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.

(9) Na podlagi $> 7\%$ povečanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. Pojavi se pretežno v prvih tednih zdravljenja.

(10) V akutnem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju s samostojnim zdravljenjem, v katerem so ocenjevali simptome po prekinitvi zdravljenja, so najpogosteje opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, navzea, glavobol, diarejo, bruhanje, omotico in razdražljivost. Pojavnost simptomov se je pomembno zmanjšala en teden po prenehanju zdravljenja.

(11) Trigliceridi ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru.

(12) Holesterol ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru. Povečanje holesterola LDL ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) je bilo zelo pogosto opisano. Povprečna sprememba pri bolnikih s tem povečanjem je bila $41,7$ mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).

(13) Glejte besedilo spodaj.

(14) Število trombocitov $\leq 100 \times 10^9/L$ vsaj v enem primeru.

(15) Na podlagi poročil o neželenih dogodkih v kliničnih preskušanjih povišanje krvnih vrednosti kreatin-fosfokinaze ni povezano z nevroleptičnim malignim sindromom.

(16) Ravni prolaktina (bolniki > 18 let): > 20 $\mu\text{g/L}$ ($> 869,56$ pmol/L) moški; > 30 $\mu\text{g/L}$ ($> 1.304,34$ pmol/L) ženske kadar koli.

(17) Lahko povzroči padce.

(18) Holesterol HDL: < 40 mg/dL ($1,025$ mmol/L) moški; < 50 mg/dL ($1,282$ mmol/L) ženske kadar koli.

(19) Pojavnost bolnikov s spremembo QT iz < 450 ms na ≥ 450 ms z zvišanjem ≥ 30 ms. V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih s kvetiapinom sta bili povprečna sprememba in pojavnost bolnikov s klinično pomembno spremembo QT podobni pri zdravljenju s placebom in kvetiapinom.

(20) Prehod iz > 132 mmol/L na ≤ 132 mmol/L vsaj v enem primeru.

(21) Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s kvetiapinom so poročali o primerih samomorilne ideacije in samomorilnega vedenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

(22) Glejte poglavje 5.1.

(23) Znižana raven hemoglobina na ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) moški, ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) ženske vsaj v enem primeru se je pojavila pri 11 % bolnikov, zdravljenih s kvetiapiinom, v vseh preskušanjih, vključno z odprtimi razširjenimi preskušnji. Pri teh bolnikih je bilo povprečno največje znižanje hemoglobina -1,50 g/dL kadar koli.

(24) O tem se je najpogosteje poročalo pri tahikardiji, omotici, ortostatski hipotenziji in/ali osnovnih boleznih srca/dihal.

(25) Na podlagi sprememb od normalne osnovne do potencialno klinično pomembne vrednosti kadar koli po začetku vseh preskušanj. Spremembe pri celokupnem T_4 , prostem T_4 , celokupnem T_3 in prostem T_3 so opredeljene kot $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) in sprememba pri TSH je > 5 mIU/L kadar koli.

(26) Na podlagi pogostejšega bruhanja pri starejših bolnikih (≥ 65 let).

(27) Spremembe pri nevtrofilcih od $\geq 1,5 \times 10^9/L$ pri osnovni vrednosti $< 0,5 \times 10^9/L$ kadar koli med zdravljenjem.

(28) Na podlagi sprememb od normalne osnovne do potencialno klinično pomembne vrednosti kadar koli po začetku vseh preskušanj. Spremembe pri eozinofilcih so opredeljene kot $> 1 \times 10^9$ celic/L kadar koli.

(29) Na podlagi sprememb od normalne osnovne do potencialno klinične pomembne vrednosti kadar koli po začetku vseh preskušanj. Spremembe pri številu belih krvnih celic (WBC) so opredeljene kot $\leq 3 \times 10^9$ celic/L kadar koli.

(30) Na podlagi poročil o neželenih dogodkih presnovnega sindroma pri vseh kliničnih preskušanjih zdravljenja s kvetiapiinom.

(31) Pri nekaterih bolnikih je bilo v kliničnih študijah opaženo več kot eno poslabšanje presnovnih dejavnikov v povezavi s telesno maso, ravnjo glukoze in lipidov (glejte poglavje 4.4).

(32) Glejte poglavje 4.6.

(33) Lahko se pojavijo ob začetku zdravljenja ali blizu začetka zdravljenja in so lahko povezani s hipotenzijo in/ali sinkopo. Pogostnost temelji na poročilih o neželenih dogodkih bradikardije in sorodnih dogodkih v vseh kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom.

O primerih podaljšanja intervala QT, ventrikularne aritmije, nenadne nepojasnjene smrti, zastoja srca in *torsades de pointes* so poročali pri uporabi nevroleptikov in se vrednotijo kot učinki zdravil iz tega razreda.

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

Pri otrocih in mladostnikih je treba upoštevati enake neželene učinke zdravila kot so zgoraj opisani za odrasle. V naslednji preglednici so povzeti neželeni učinki zdravila, ki se pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) pojavljajo v višji kategoriji pogostnosti kot pri odrasli populaciji, ali neželeni učinki zdravila, ki pri odrasli populaciji niso bili ugotovljeni.

Pogostnost neželenih dogodkov je opredeljena kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: povečan apetit

Preiskave

Zelo pogosti: povečana vrednost prolaktina¹, zvišanje krvnega tlaka²

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: ekstrapiramidni simptomi³

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: razdražljivost⁴

- (1) Ravni prolaktina (bolniki, stari < 18 let): > 20 µg/L (> 869,56 pmol/L) moški; > 26 µg/L (> 1.130,428 pmol/L) ženske kadar koli. Pri manj kot 1 % bolnikov je prišlo do zvišane ravni prolaktina > 100 µg/L.
- (2) Na podlagi sprememb nad klinično pomembnimi izhodiščnimi vrednostmi (prirejeno po merilih zavoda National Institutes of Health) ali zvišanja sistoličnega tlaka > 20 mmHg ali diastoličnega tlaka > 10 mmHg kadar koli v dveh akutnih (3- do 6-tedenskih) s placebom nadzorovanih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih.
- (3) Glejte poglavje 5.1.
- (4) Opomba: Pogostnost je enaka kot pri odraslih, vendar pa ima lahko razdražljivost pri otrocih in mladostnikih drugačne klinične posledice kot pri odraslih.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja, so v primerih akutnega prevelikega odmerjanja s 13,6 grama oziroma 6 gramov samega kvetiapina, poročali o smrtnih primerih. Vendar so poročali tudi o preživetju bolnikov po akutnem prevelikem odmerjanju do 30 g kvetiapina. V obdobju trženja zdravila so opisani zelo redki primeri prevelikega odmerjanja samo kvetiapina, ki so povzročili smrt ali komo. Poleg tega so pri določanju prevelikega odmerka pri samostojnem zdravljenju s kvetiapihom poročali o naslednjih dogodkih: podaljšanje intervala QT, konvulzije, epileptični status, rabdomioliza, respiratorna depresija, zapora seča, zmedenost, delirij in/ali vznemirjenost.

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

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

Ravnanje v primeru prevelikega odmerka

Specifičnega antidota za kvetiapin ni. Pri hudih znakih zastrupitve je treba pomisliti na možnost zaužitja več različnih zdravil. Priporočljivo je izvesti postopke intenzivne terapije, vključno z vzpostavitvijo in vzdrževanjem prehodnih dihalnih poti, zagotovitvijo ustrezne oksigenacije in ventilacije ter spremljanjem in podporo srčno-žilnega sistema. Čeprav možnosti preprečevanja absorpcije prevelikih odmerkov niso preučevali, lahko razmislimo tudi o možnosti izpiranja želodca (po intubaciji, če je bolnik nezavesten) pri hudi zastrupitvi in, če je mogoče, v eni uri od zaužitja. Lahko razmislite tudi o uporabi aktivnega oglja skupaj z odvajalom.

V primeru prevelikega odmerjanja kvetiapina je treba refraktorno hipotenzijo ustrezno obravnavati, na primer z intravenskimi tekočinami in/ali simpatomimetiki. Uporabi epinefrina in dopamina se je treba izogniti, saj lahko stimulacija receptorjev beta poslabša hipotenzijo zaradi blokade α -receptorjev, inducirane s kvetiapihom.

Dokler bolnik ne okreva, sta potrebna spremljanje in zdravniški nadzor.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: diazepini, oksazepini in tiazepini; oznaka ATC: N05A H04.

Mehanizem delovanja

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin in norkvetiapin, njegov aktivni presnovek v človeški plazmi, delujeta na širok spekter nevrottransmiterskih receptorjev. Kvetiapin in norkvetiapin imata afiniteto za možganske serotoninske (5HT₂) in dopaminske receptorje D₁ in D₂. Ta kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje z večjo selektivnostjo za receptorje 5HT₂ v primerjavi z receptorji D₂ domnevno prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim kvetiapina in majhni nagnjenosti k ekstrapiramidnim neželenim učinkom (EPS) v primerjavi z običajnimi antipsihotiki. Poleg tega ima norkvetiapin visoko afiniteto za prenašalce norepinefrina (NET). Kvetiapin in norkvetiapin imata prav tako visoko afiniteto za histaminske in α_1 -adrenergične receptorje z nižjo afiniteto na α_2 -adrenergične receptorje in serotoninske receptorje 5HT_{1A}, kvetiapin pa ima nepomembno afiniteto na holinergične muskarinske ali benzodiazepinske receptorje.

Farmakodinamični učinki

Kvetiapin je aktiven v testih za ugotavljanje antipsihotičnega delovanja, kot je pogojevano izogibanje. Blokira tudi delovanje agonistov dopamina, merjeno na podlagi opazovanja vedenja ali elektrofiziološko, in zvišuje koncentracije presnovkov dopamina, kar je opredeljeno kot nevrokemijski indeks blokade receptorjev D₂.

Predklinične raziskave, ki napovedujejo nagnjenost k EPS, so pokazale, da se kvetiapin razlikuje od standardnih antipsihotikov in ima atipičen profil. Kvetiapin po kronični uporabi ne povzroča preobčutljivost dopaminskih receptorjev D₂. Pri odmerkih, ki učinkovito blokirajo dopaminske receptorje D₂, kvetiapin povzroči le šibko katelepsijo. Kvetiapin pri kronični uporabi deluje selektivno na limbični sistem, tako da zavira depolarizacijo v mezolimbicnih, ne pa tudi v nigrostriatnih nevronih, ki vsebujejo dopamin. Kvetiapin pri opicah vrste Cebus, ki so senzibilizirane s haloperidolom ali zdravil še niso prejemale, po akutni in kronični uporabi izkazuje minimalno nagnjenost k distoniji (glejte poglavje 4.8).

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

Rezultati treh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj na bolnikih s shizofrenijo pri različnih odmerkih kvetiapina ne kažejo razlik glede pogostnosti EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov med skupino, ki je prejela kvetiapin, in skupino, ki je prejela placebo. V s placebom nadzorovanem preskušanju z ustaljenimi odmerki kvetiapina v območju od 75 do 750 mg na dan niso dokazali povečanja EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov. V slepih kliničnih preskušanjih dolgoročno učinkovitost kvetiapina za preprečevanje ponovitve shizofrenije ni bila potrjena. 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.

Bipolarna motnja

V štirih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, kjer so ocenjevali odmerke kvetiapina do 800 mg na dan pri zdravljenju zmernih do hudih epizod manije, dveh kot samostojno zdravljenje in dveh kot kombinirano zdravljenje z litijem ali divalproeksom, ni bilo opaženih razlik v pojavnosti EPS ali sočasni uporabi antiholinergikov med skupinama, zdravljenima s kvetiapinom in placebom.

V dveh preskušanjih samostojnega zdravljenja zmernih do hudih epizod manije je kvetiapin po 3 in 12 tednih zmanjšal simptome manije učinkoviteje kot placebo. Ni podatkov iz dolgotrajnih študij, ki bi

pokazali učinkovitost kvetiapina pri preprečevanju poznejših epizod manije ali depresije. Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z divalproksom ali litijem pri zdravljenju zmernih do hudih epizod manije po 3 in 6 tednih so maloštevilni; vendar so kombinirano zdravljenje bolniki dobro prenašali. Podatki so v tretjem tednu pokazali aditivni učinek. V drugi študiji pa aditivni učinek v šestem tednu ni bil dokazan. Povprečna mediana odmerka kvetiapina je bila v zadnjem tednu pri bolnikih, ki so se odzivali na zdravljenje, približno 600 mg na dan, približno 85 % teh bolnikov pa je prejelo odmerke v območju med 400 in 800 mg na dan.

V štirih 8-tedenskih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z zmernimi do hudimi epizodami depresije pri bipolarni motnji I ali II je bil kvetiapin v odmerkih 300 mg in 600 mg pomembno boljši v primerjavi s placebom pri relevantnih merilih izida: povprečnem izboljšanju MADRS (MADRS-*"Montgomery-Asberg Depression Rating Scale"*) in odzivu, opredeljenem kot izboljšanje celotnega seštevka MADRS za vsaj 50 % v primerjavi z izhodiščem. Med bolniki, ki so dobivali 300 mg kvetiapina, in tistimi, ki so dobivali odmerek 600 mg, se stopnja učinka ni razlikovala.

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

V dveh študijah preprečevanja ponovitev so ocenjevali kvetiapin v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja pri bolnikih z epizodami manije, depresije ali mešanimi epizodami. Kombinacija s kvetiapiinom je čas do ponovitve katere koli motnje razpoloženja (manije, depresije ali mešane motnje) podaljšala bolj kot samostojno zdravljenje s stabilizatorji razpoloženja. Kvetiapin so dajali dvakrat na dan v celokupnem odmerku od 400 do 800 mg na dan kot kombinirano zdravljenje z litijem ali valproatom.

V dolgoročni študiji (do 2 leti zdravljenja), ki je ocenjevala preprečevanje ponovitev bolezni pri bolnikih z epizodami manije, depresije ali mešanimi epizodami je bil kvetiapin učinkovitejši od placeba. Čas do ponovitve katere koli motnje razpoloženja (manije, depresije ali mešane motnje) je bil daljši pri bolnikih z bipolarno motnjo I. V skupini, zdravljeni s kvetiapiinom, je bilo 91 (22,5 %) bolnikov z motnjami razpoloženja, v skupini, ki je prejela placebo, jih je bilo 208 (51,5 %), v skupini, zdravljeni z litijem, pa 95 bolnikov (26,1 %). Pri bolnikih, ki so se odzivali na zdravljenje s kvetiapiinom, so rezultati primerjave nadaljnjega zdravljenja s kvetiapiinom in prehoda na litij pokazali, da prehod na zdravljenje z litijem ni povezan s podaljšanjem časa do ponovitve katere koli motnje razpoloženja.

Klinična preskušanja so pokazala, da je kvetiapin učinkovit pri uporabi dvakrat na dan, čeprav je farmakokinetični razpolovni čas kvetiapina približno 7 ur. To dodatno podpirajo podatki pozitronske emisijske tomografije (PET), kjer so ugotovili, da je za kvetiapin zasedenost receptorjev 5HT₂ in D₂ vzdrževana do 12 ur. Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 800 mg na dan, nista bili ocenjeni.

Klinična varnost

V kratkotrajnih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji je bila skupna pojavnost ekstrapiramidnih simptomov podobna kot pri placebu (shizofrenija: 7,8 % v skupini, ki je prejela kvetiapin, in 8,0 % v skupini, ki je prejela placebo; bipolarna manija: 11,2 % v skupini, ki je prejela kvetiapin, in 11,4 % v skupini, ki je prejela placebo). V kratkotrajnih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri veliki depresivni motnji (MDD-*"Major Depressive Disorder"*) in bipolarni depresiji je bilo pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, prisotno večje število ekstrapiramidnih simptomov, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V kratkotrajnih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji je bila skupna pojavnost simptomov 8,9 % za bolnike, zdravljene s kvetiapiinom, za bolnike, ki so prejeli placebo, pa 3,8 %. V kratkotrajnih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih samostojnega zdravljenja MDD je bila skupna pojavnost ekstrapiramidnih simptomov 5,4 % za bolnike, zdravljene s kvetiapiinom v obliki s podaljšanim sproščanjem, za bolnike, ki so prejeli placebo, pa 3,2 %. V

kratkotrajnih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih samostojnega zdravljenja velike depresivne motnje pri starejših bolnikih je bila skupna pojavnost ekstrapiramidnih simptomov 9,0 % za bolnike, zdravljeni s kvetiapiinom v obliki s podaljšanim sproščanjem, za bolnike, ki so prejeli placebo, pa 2,3 %. Tako pri bipolarni motnji kot pri MDD pojavnost nastanka neželenih dogodkov (npr. akatizije, ekstrapiramidne motnje, tremorja, diskinezije, distonije, nemira, nehotnega mišičnega krčenja, psihomotorične hiperaktivnosti in togosti mišic) ni v nobeni terapevtski skupini preseгла 4 %.

V kratkotrajnih s placebom nadzorovanih študijah (ki so trajale od 3 do 8 tednov) s stalnim odmerkom (50 mg na dan do 800 mg na dan) so bolniki, zdravljeni s kvetiapiinom, v povprečju pri dnevnem odmerku 50 mg pridobili 0,8 kg telesne mase, pri dnevnem odmerku 600 mg pa 1,4 kg (pri dnevnem odmerku 800 mg je bila pridobitev nižja) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, ki so pridobili 0,2 kg. Odstotek bolnikov zdravljenih s kvetiapiinom, ki so pridobili ≥ 7 % telesne mase, je bil pri dnevnem odmerku 50 mg 5,3 %, pri dnevnem odmerku 400 mg pa 15,5 % (pri dnevnih odmerkih 600 in 800 mg je bila pridobitev nižja) v primerjavi s 3,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Dolgotrajnejša preskušanja za preprečevanje ponovitve bolezni so imela odprto obdobje (od 4 do 36 tednov), med katerim so bili bolniki zdravljeni s kvetiapiinom, sledilo pa je randomizirano obdobje prenehanja uporabe zdravila, v katerih so bolniki randomizirano prejeli kvetiapiin ali placebo. Pri bolnikih, ki so randomizirano prejeli kvetiapiin, je bilo povprečno povečanje telesne mase med odprtim obdobjem 2,56 kg, do 48. tedna randomiziranega obdobja so bolniki v primerjavi z izhodiščno točko odprtega obdobja v povprečju pridobili 3,22 kg. Pri bolnikih, ki so randomizirano prejeli placebo, je bilo povprečno povečanje telesne mase med odprtim obdobjem 2,39 kg, do 48. tedna randomiziranega obdobja so bolniki v primerjavi z izhodiščno točko odprtega obdobja v povprečju pridobili 0,89 kg. V s placebom nadzorovanih študijah pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, pojavnost možgansko-žilnih neželenih dogodkov na 100 bolnikovih let pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, ni bila višja. V vseh kratkotrajnih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih s samostojnim zdravljenjem pri bolnikih z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/L$, je prišlo do vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/L$ pri 1,9 % bolnikov, zdravljenih s kvetiapiinom, v primerjavi z 1,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pojavnost spremembe števila na $> 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/L$ je bila enaka (0,2 %) pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom in placebom. V vseh preskušanjih (s placebom nadzorovanih, odprtih, s primerjalno učinkovino) z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/L$ je pri 2,9 % bolnikov, zdravljenih s kvetiapiinom, prišlo do spremembe pri številu nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/L$, in pri 0,21 % bolnikov na $< 0,5 \times 10^9/L$.

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z odmerkom povezanim znižanjem ravni ščitničnega hormona. Pojavnost sprememb pri TSH je bila 3,2 % pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, v primerjavi z 2,7 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pojavnost recipročnih, potencialno klinično pomembnih sprememb T_3 ali T_4 in THS pri teh preskušanjih je bila majhna, opažene spremembe v ravni ščitničnega hormona ni bilo mogoče povezati s kliničnim simptomatskim hipotiroidizmom.

Do največjega znižanja celokupnega in prostega T_4 je prišlo v prvih šestih tednih zdravljenja s kvetiapiinom, med dolgoročnim zdravljenjem pa se raven T_4 ni dodatno znižala. V približno dveh tretjinah vseh primerov je bilo prenehanje zdravljenja s kvetiapiinom povezano z odpravljanjem učinkov na celokupni in prosti T_4 , ne glede na dolžino zdravljenja.

Katarakte/zamotnitev očesne leče

V kliničnih preskušanjih, ki so ocenjevala potencial kvetiapina za nastanek sive mreže (200–800 mg na dan) v primerjavi z risperidonom (2–8 mg) pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo odstotek bolnikov s povišano stopnjo zamotnitve očesne leče ni bil višji pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom (4 %), v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z risperidonom (10 %), za bolnike, ki so bili izpostavljeni vsaj 21 mesecev.

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

Učinkovitost in varnost kvetiapina so raziskali v 3-tedenski s placebom nadzorovani študiji za zdravljenje manije (n = 284 bolnikov iz ZDA, starih 10–17 let). Približno 45 % populacije bolnikov je

imelo dodatno diagnozo ADHD (ADHD-"*Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*") (motnja s pomanjkanjem pozornosti in motnja hiperaktivnosti). Poleg tega je bila izvedena tudi 6-tedenska s placebom nadzorovana študija za zdravljenje shizofrenije (n = 222 bolnikov, starih 13–17 let). Iz obeh študij so bili izključeni bolniki, za katere je bilo znano, da se ne odzivajo na zdravljenje s kvetiapiinom. Zdravljenje s kvetiapiinom so začeli z odmerkom 50 mg na dan, nato so drugi dan odmerek povečali na 100 mg na dan; nato je bil odmerek titriran do ciljnega odmerka (pri maniji od 400 do 600 mg na dan, pri shizofreniji od 400 do 800 mg na dan) v korakih po 100 mg na dan in z uporabo dvakrat ali trikrat na dan.

V študiji manije je bila razlika v povprečni spremembi po metodi najmanjših kvadratov celotnega seštevka YMRS (YMRS-"*Young Mania Rating Scale*") v primerjavi z izhodiščem (učinkovina minus placebo) -5,21 za kvetiapiin 400 mg na dan in -6,56 za kvetiapiin 600 mg na dan. Deleži odzivnih (izboljšanje YMRS za ≥ 50 %) so bili 64 % za kvetiapiin 400 mg na dan, 58 % za 600 mg na dan in 37 % pri skupini, ki je prejela placebo.

V študiji shizofrenije je bila razlika v povprečni spremembi po metodi najmanjših kvadratov celotnega seštevka PANSS (PANSS -"*Positive and Negative Syndrome Scale*") v primerjavi z izhodiščem (učinkovina minus placebo) -8,16 za kvetiapiin 400 mg na dan in -9,29 za kvetiapiin 800 mg na dan. Niti shema z manjšim odmerkom (400 mg na dan) niti shema z višjim odmerkom (800 mg na dan) kvetiapina nista bili boljši od placeba, kar zadeva odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv, ki je bil opredeljen kot ≥ 30 % zmanjšanje celotnega seštevka PANSS v primerjavi z izhodiščem. Tako pri maniji kot pri shizofreniji so večji odmerki dosegli številsko manjše deleže odziva.

Podatki o vzdrževanju učinka ali preprečevanju ponovitve za to starostno skupino niso na voljo. Dodatni podatki o varnosti izvirajo iz 26-tedenskega odprtega nadaljevanja akutnih preskušanj (n = 380 bolnikov), med katerim so kvetiapiin uporabljali v prilagodljivih odmerkih od 400 do 800 mg na dan. Pri otrocih in mladostnikih so poročali o zvišanju krvnega tlaka; večji apetit, ekstrapiramidni simptomi in zvišanje prolaktina v serumu pa so bili pri otrocih in mladostnikih poročani pogosteje kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ekstrapiramidni simptomi

V kratkotrajnih s placebom nadzorovanih preskušanjih samostojnega zdravljenja pri mladostnikih (13–17 let) s shizofrenijo je bila skupna pojavnost ekstrapiramidnih simptomov 12,9 % za kvetiapiin in 5,3 % za placebo, vendar pojavnost posameznih neželenih dogodkov (npr. akatizije, tremorja, ekstrapiramidne motnje, hipokinezije, nemira, psihomotorične hiperaktivnosti, togosti mišic, diskinezije) v nobeni terapevtski skupini ni preseгла 4,1 %. V kratkotrajnem s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju samostojnega zdravljenja bipolarnе manije pri otrocih in mladostnikih (10–17 let) je bila skupna pojavnost ekstrapiramidnih simptomov 3,6 % za bolnike, zdravljenе s kvetiapiinom, za bolnike, ki so prejeli placebo, pa 1,1 %. V dolgotrajni odprti študiji pri shizofreniji in bipolarni maniji je bila skupna pojavnost med zdravljenjem nastalih EPS 10 %.

Povečanje telesne mase

V kratkotrajnih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) se je telesna masa povečala za ≥ 7 % pri 17 % bolnikov, zdravljenih s kvetiapiinom, in pri 2,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V primeru korekcije za normalno rast v daljšem obdobju je bilo kot merilo klinično pomembne spremembe uporabljeno povečanje za vsaj 0,5 standardnega odklona od izhodiščnega indeksa telesne mase (ITM); to merilo je izpolnilo 18,3 % bolnikov, ki so kvetiapiin prejeli vsaj 26 tednov.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

V kratkotrajnih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih s shizofrenijo, starih < 18 let, je bila pojavnost s samomorom povezanih dogodkov 1,4 % (2/147) za bolnike, zdravljenе s kvetiapiinom, za bolnike, ki so prejeli placebo, pa 1,3 % (1/75). V

kratkotrajnih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih z bipolarno manijo, starih < 18 let, je bila pojavnost s samomorom povezanih dogodkov 1,0 % (2/193) za bolnike, zdravljeni s kvetiapiinom, za bolnike, ki so prejeli placebo, pa 0 % (0/90).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kvetiapiin se po peroralnem vnosu dobro absorbira in obsežno presnavlja.

Uživanje s hrano ne vpliva pomembno na biološko uporabnost kvetiapina. Največja molarna koncentracija aktivnega presnovka norkvetiapina v stanju dinamičnega ravnovesja predstavlja 35 % vrednosti, ugotovljene za kvetiapiin.

Farmakokinetika kvetiapina in norkvetiapina je linearna v odobrenem obsegu odmerjanja.

Porazdelitev

Približno 83 % kvetiapina se veže na beljakovine v plazmi.

Presnova

Kvetiapiin se obsežno presnavlja v jetrih. Po uporabi radioaktivno označenega kvetiapina predstavlja delež osnovne spojine v količini nespremenjenega zdravila, ki se izloči s sečem ali blatom, manj kot 5 %. Raziskave *in vitro* kažejo, da je CYP3A4 glavni encim, ki je odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. Norkvetiapiin v prvi vrsti nastaja in se odstranjuje z encimom CYP3A4.

Približno 73 % radioaktivnosti se izloči v urinu in 21 % v blatu.

Za kvetiapiin in več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapiinom) je ugotovljeno, da dejavnosti *in vitro* rahlo zavirajo delovanje encimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4 humanega citokroma P450. *In vitro* je inhibicija CYP opazna samo v koncentracijah, ki so približno 5- do 50-krat večje od koncentracij, ugotovljenih pri človeku med uporabo odmerkov v razponu od 300 do 800 mg na dan. Na podlagi teh rezultatov *in vitro* ni verjetno, da bi sočasna uporaba kvetiapina z drugimi zdravili klinično pomembno zavirala presnovo drugih zdravil s citokromom P450. Študije na živalih kažejo, da lahko kvetiapiin inducira encime citokroma P450. Vendar pa v specifični študiji medsebojnega delovanja pri bolnikih s psihozo po uporabi kvetiapina ni bilo ugotovljeno povečanje aktivnosti citokroma P450.

Izločanje

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

Posebne skupine bolnikov

Spol

Kinetika kvetiapina se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

Starejši

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

Povprečni plazemski očistek kvetiapina se pri bolnikih z znano okvaro jeter (stabilna alkoholna ciroza) zmanjša za približno 25 %. Ker se kvetiapin obsežno presnavlja v jetrih, je mogoče pri populaciji z okvaro jeter pričakovati zvišano raven v plazmi. Pri teh bolnikih utegnejo biti potrebne prilagoditve odmerka (glejte poglavje 4.2).

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

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. V stanju dinamičnega ravnovesja so bile ravni normalnih plazemskih odmerkov kvetiapina pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) na splošno podobne kot pri odraslih, toda C_{max} je bila pri otrocih v zgornjem delu razpona, ugotovljenega pri odraslih. AUC vrednost in C_{max} aktivnega presnovka norkvetiapina sta bili pri otrocih (starih od 10 do 12 let) višji kot pri odraslih, približno 62 % in 49 %, prav tako tudi pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let), približno 28 % in 14 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V številnih študijah genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* niso bili ugotovljeni genotoksični učinki. Pri laboratorijskih živalih so ob 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, znižanje ravni T₃ v plazmi, znižanje koncentracije hemoglobina ter zmanjšanje števila eritrocitov in levkocitov. Pri psih so zabeležili motnost očesne leče in katarakte (za katarakte/zamotnitev očesne leče glejte poglavje 5.1).

Pri upoštevanju teh izsledkov je treba koristi zdravljenja s kvetiapinom pretehtati v primerjavi z varnostnimi tveganji za bolnika.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete (25 mg tableta):

mikrokristalna celuloza
natrijev karmelozat
povidon (K 30)
magnezijev stearat

Jedro tablete (100, 200 in 300 mg tablete):

mikrokristalna celuloza
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
laktoza monohidrat
natrijev karboksimetilškrob (tipa A)
povidon (K 30)
magnezijev stearat

Obloga tablete (25 in 100 mg tablete):

polivinilalkohol – delno hidroliziran

makrogol 3550
smukec
titanov dioksid (E171)
železovi oksidi (E172)

Obloga tablete (200 in 300 mg tablete):

polivinilakohol – delno hidroliziran
makrogol 3550
smukec
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot:

Ketipinor 25 mg: 6, 10, 30, 60 in 100 tablet.

Ketipinor 100 mg: 10, 30, 60, 90 in 100 tablet.

Ketipinor 200 mg in 300 mg: 30, 60, 90 in 100 tablet.

PVC/PVDC/aluminijevi pretisni omoti. Pretisni omoti so pakirani v kartonskih škatlicah.

Plastičen lonček:

Ketipinor 25 mg, 100 mg, 200 mg in 300 mg: 100 tablet.

Lončki iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprti s HDPE zaporkami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

5363-I-814/13 (25 mg)

5363-I-815/13 (100 mg)

5363-I-816/13 (200 mg)

5363-I-817/13 (300 mg)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

04. 09. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.10.2013