

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kvetiapin Lek 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Kvetiapin Lek 300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Kvetiapin Lek 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Za 200 mg:

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

Pomožna snov z znanim učinkom

40,70 mg laktoze monohidrat na tableto

Za 300 mg:

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

Pomožna snov z znanim učinkom

61,05 mg laktoze monohidrat na tableto

Za 400 mg:

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 400 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožna snov z znanim učinkom

81,40 mg laktoze monohidrat na tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Za 200 mg:

Rumene, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako »I2« na eni strani in brez oznake na drugi.

Premer tablete $9,60 \pm 0,2$ mm

Za 300 mg:

Svetlo rumene, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako »Q300« na eni strani in brez oznake na drugi.

Premer tablete $11,20 \pm 0,2$ mm

Za 400 mg:

Bele, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako »I4« na eni strani in brez oznake na drugi.

Premer tablete $12,82 \pm 0,2$ mm

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kvetiapin Lek tablete s podaljšanim sproščanjem je indicirano za:

- zdravljenje shizofrenije
- zdravljenje bipolarnе motnje:
 - za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji,
 - za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji,
 - za preprečevanje ponavljanja epizod manije ali depresije pri bolnikih z bipolarno motnjo, ki so se v preteklosti odzvali na zdravljenje s kvetiapiinom.
- Dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bolnikih z veliko depresivno motnjo (MDD - Major Depressive Disorder), ki so imeli suboptimalni odziv na terapijo z enim samim antidepresivom (glejte poglavje 5.1). Pred uvedbo zdravljenja mora zdravnik upoštevati varnostni profil kvetiapina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Odrasli:

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

je treba zdravilo Kvetiapin Lek tablete s podaljšanim sproščanjem vzeti vsaj eno uro pred obrokom. Dnevni odmerek na začetku zdravljenja je 300 mg 1. dan in 600 mg 2. dan. Priporočeni dnevni odmerek je 600 mg, vendar se lahko, če je klinično upravičeno, odmerek poveča do 800 mg. Odmerek je treba prilagoditi v razponu učinkovitih odmerkov, od 400 mg do 800 mg na dan, odvisno od kliničnega odziva in bolnikovega prenašanja zdravila. Za vzdrževalno zdravljenje shizofrenije odmerka ni treba prilagajati.

Za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bolnikih z bipolarno motnjo

se zdravilo Kvetiapin Lek tablete s podaljšanim sproščanjem jemlje pred spanjem. Celokupni dnevni odmerek v prvih štirih dneh zdravljenja je 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan). Priporočeni dnevni odmerek je 300 mg. V kliničnih raziskavah pri skupini bolnikov, ki so prejeli odmerek 600 mg, niso zaznali dodatne koristi v primerjavi s skupino bolnikov, kjer so bolniki prejeli odmerek 300 mg (glejte poglavje 5.1). Posameznim bolnikom morda koristi odmerek 600 mg. Odmerke višje od 300 mg lahko uvede zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bipolarnе motnje. Klinične raziskave so pokazale, da lahko pri posameznih bolnikih, če nas skrbi toleranca, razmislimo o znižanju odmerka na minimalno 200 mg.

Za preprečevanje ponavljanja epizod bipolarnе motnje

Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje bipolarnе motnje s kvetiapiinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, je za preprečevanje ponovitev maničnih, depresivnih ali mešanih epizod priporočljivo zdravljenje nadaljevati z enakim odmerkom zdravila Kvetiapin Lek tablete s podaljšanim sproščanjem pred spanjem. Odmerek se sme prilagoditi glede na klinični odziv in prenašanje posameznega bolnika v razponu od 300 do 800 mg/dan. Pomembno je, da za vzdrževalno zdravljenje uporabimo najnižji še učinkovit odmerek zdravila.

Kot dodatno zdravljenje epizod velike depresije pri veliki depresivni motnji

Zdravilo Kvetiapin Lek tablete s podaljšanim sproščanjem je treba vzeti pred spanjem. Dnevni odmerek na začetku zdravljenja je 1. in 2. dan 50 mg ter 3. in 4. dan 150 mg. V kratkotrajnih preskušanih dodatnega zdravljenja s kvetiapiinom (poleg amitriptilina, bupropiona, citaloprama, duloksetina, escitaloprama, fluoksetina, paroksetina, sertralina in venlafaksina - glejte poglavje 5.1)

je bil antidepresivni učinek opazen pri 150 in 300 mg/dan in pri 50 mg/dan v kratkotrajnih preskušanjih monoterapije. Z večjimi odmerki obstaja večje tveganje neželenih učinkov. Zdravnik mora zato poskrbeti, da je za zdravljenje uporabljen najmanjši učinkoviti odmerek, začenši s 50 mg/dan. Upravičenost povečanja odmerka s 150 na 300 mg/dan je treba oceniti pri vsakem posameznem bolniku.

Prehod s tablet kvetiapina s takojšnjim sproščanjem

Za enostavnejše jemanje lahko bolniki, ki trenutno dobivajo deljene odmerke kvetiapina v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem, preidejo na zdravilo kvetiapina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v enakem celotnem dnevnem odmerku, ki ga vzamejo enkrat na dan. Potrebne utegnejo biti individualne prilagoditve odmerka.

Starejši

Tako kot druga antipsihotična in antidepresivna zdravila je potrebno zdravilo Kvetiapin Lek tablete s podaljšanim sproščanjem pri starejših uporabljati previdno, še posebej v začetnem obdobju uporabe. Potrebno utegne biti počasnejše titriranje zdravila Kvetiapin Lek tablete s podaljšanim sproščanjem, dnevni terapevtski odmerek pa bo morda nižji kot pri mlajših bolnikih. Povprečni plazemski očistek kvetiapina je bil pri starejših bolnikih za 30 do 50 % manjši kot pri mlajših. Pri starejših bolnikih je treba zdravljenje začeti s 50 mg/dan. Odmerek je mogoče povečevati po 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, odvisno od bolnikovega individualnega kliničnega odziva in prenašanja.

Pri starejših bolnikih z epizodami velike depresije, je treba odmerjanje od 1. do 3. dne začeti s 50 mg/dan, nato je treba odmerek 4. dan povečati na 100 mg/dan in 8. dan na 150 mg/dan. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek, začenši s 50 mg/dan. Če je na podlagi ocene posameznega bolnika odmerek treba povečati na 300 mg/dan, se tega ne sme narediti prej kot 22. dan zdravljenja.

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Kvetiapin se obsežno presnovi v jetrih. Pri bolnikih z znano okvaro jeter je zato treba zdravilo Kvetiapin Lek tablete s podaljšanim sproščanjem uporabljati previdno, še posebej v začetnem obdobju zdravljenja. Pri bolnikih z okvaro jeter je treba zdravljenje začeti s 50 mg/dan. Odmerek je mogoče povečevati po 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, odvisno od bolnikovega individualnega kliničnega odziva in prenašanja.

Pediatrska populacija

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

Na voljo so še druge jakosti, če sheme odmerjanja s predstavljenimi jakostmi niso praktične/možne.

Način uporabe

Zdravilo Kvetiapin Lek tablete s podaljšanim sproščanjem je treba jemati enkrat na dan, brez hrane. Bolnik mora tablete pogoltniti cele in jih ne sme lomiti, žvečiti ali drobiti.

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasna uporaba zaviralcev citokroma P450 3A4, 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 zdravilo Kvetiapin Lek tablete s podaljšanim sproščanjem več indikacij, je treba njegove varnostne značilnosti upoštevati glede na diagnozo posameznega bolnika in uporabljeni odmerki.

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

Pediatrična populacija

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

Poleg tega ni bila raziskana dolgoročna varnost z vidika vpliva na rast in dozorevanje, če zdravljenje s kvetiapihom traja več kot 26 tednov. Dolgoročne posledice za kognitivni in vedenjski razvoj niso znane.

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, je bil kvetiapin povezan s povečano pojavnostjo ekstrapiramidnih simptomov (EPS) v primerjavi s placebom pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi shizofrenije, bipolarnе manije in bipolarnе depresije (glejte poglavje 4.8).

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do popolnega umika bolezni. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je potrebno bolnike skrbno nadzirati, vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Poleg tega morajo zdravniki zaradi znanih dejavnikov tveganja povezanih z zdravljeno boleznijo upoštevati, da po nenadni prekinitvi zdravljenja s kvetiapihom obstaja nevarnost s samomorom povezanih dogodkov.

Druga psihiatrična stanja, za katere se predpisuje kvetiapin, so lahko tudi povezana s povečanjem tveganja za dogodke, povezane s samomorom. Ta stanja so lahko dodatno prisotna poleg epizod velike depresije. Zato je treba pri zdravljenju drugih psihiatričnih motenj upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju epizod velike depresije.

Znano je, da je tveganje za pojav samomorilnih misli oz. za poskus samomora večje pri bolnikih z anamnezo dogodkov, povezanih s samomorom, in bolnikih, pri katerih je pred začetkom zdravljenja v veliki meri prisotno samomorilno razmišljanje. Takšne bolnike je treba med

zdravljenjem natančno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

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

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

Presnovno tveganje

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

Ekstrapiramidni simptomi

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih pri odraslih bolnikih je bil kветiаpin med zdravljenjem epizod velike depresije pri bipolarni motnji in MDD povezan z večjo incidenco ekstrapiramidnih simptomov (EPS) kot placebo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Uporabo kветiаpina povezujejo s pojavom akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali zoprn nemir ter potreba po gibanju, ki jo pogosto spremlja nezmožnost, da bi bolnik stal ali sedel pri miru. Pojav akatizije je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, ki se jim pojavijo ti simptomi, lahko povečanje odmerka škoduje.

Zapoznela diskinezija

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

Zaspanost in omotica

Zdravljenje s kветiаpinom povezujejo z zaspanostjo in sorodnimi simptomi, npr. sedacijo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih zdravljenja bolnikov z bipolarno depresijo in veliko depresivno motnjo so se ponavadi pojavili v prvih 3 dneh zdravljenja in so bili pretežno blagi do zmerni.

Bolniki, ki se jim pojavi huda zaspanost, lahko potrebujejo pogostejše preglede vsaj 2 tedna od pojava zaspanosti, ali dokler se simptomi ne izboljšajo; včasih pride v poštev prekinitve zdravljenja.

Ortostatska hipotenzija

Zdravljenje s kветiаpinom povezujejo z ortostatsko hipotenzijo in spremljajočo omotico (glejte poglavje 4.8), ki se po navadi pojavi med uvodnim obdobjem prilagajanja odmerka, tako kot

zaspanost. To lahko poveča pojavljanje poškodb zaradi nezgode (padci), zlasti pri starejših bolnikih. Zato je treba bolnikom naročiti, naj bodo previdni, dokler ne spoznajo možnih učinkov zdravila.

Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, cerebrovaskularno boleznijo ali drugimi stanji, zaradi katerih lahko pride do hipotenzije. Če se pojavi ortostatska hipotenzija, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali bolj postopni titraciji, še posebej pri bolnikih z obstoječo srčno-žilno boleznijo.

Sindrom apneje med spanjem

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kvetiapihom, so poročali o sindromu apneje med spanjem. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralce osrednjega živčnega sistema in imajo v anamnezi ali pri njih obstaja tveganje za apnejo med spanjem, kot so na primer bolniki s prekomerno telesno maso/močno prekomerno telesno maso ali bolniki moškega spola, je treba kvetiapih uporabljati previdno.

Konvulzije

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

Nevroleptični maligni sindrom

Nevroleptični maligni sindrom povezujejo z uporabo antipsihotičnih zdravil, vključno s kvetiapihom (glejte poglavje 4.8). Med kliničnimi znaki so hipertermija, spremenjeno duševno stanje, mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost in zvišanje kreatin-fosfokinaze. Če se pojavijo znaki, je treba zdravljenje s kvetiapihom prekiniti in poskrbeti za ustrezno terapijo.

Huda nevtropenija in agranulocitoza

V kliničnih preskušanjih kvetiapina so poročali o hudi nevtropeniji (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$). Večina primerov hude nevtropenije se je pojavila v nekaj mesecih po začetku zdravljenja s kvetiapihom. Očitne povezanosti z odmerkom ni bilo. V obdobju po prihodu zdravila na trg so se nekateri primeri končali s smrtjo. Med možnimi dejavniki tveganja za nevtropenijo sta že prisotno manjše število levkocitov in anamneza nevtropenije, izzvane z zdravili. Vendar so se nekateri primeri pojavili tudi pri bolnikih brez obstoječih dejavnikov tveganja. Pri bolnikih s številom nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$ morate uporabo kvetiapina prekiniti. Bolnike morate spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jim kontrolirati število nevtrofilcev (dokler ne preseže $1,5 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 5.1).

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

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

Antiholinergični (muskarinski) učinki

Norkvetiapin, aktivni presnovek kvetiapina ima zmerno do močno afiniteto za več podtipov muskarinskih receptorjev. To prispeva k neželenim učinkom, ki odražajo antiholinergične učinke pri uporabi kvetiapina v skladu s priporočenimi odmerki, pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki imajo antiholinergične učinke in pri ugotovitvi prekomernega odmerka.

Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki imajo antiholinergične

(muskarinske) učinke. Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih s trenutno diagnozo ali pri bolnikih, ki imajo v anamnezi urinsko retenco, klinično pomembno hipertrofijo prostate, obstrukcijo črevesja ali povezana stanja, zvišan očesni pritisk ali glavkom ozkega zakotja (glejte poglavja 4.5, 4.8, 5.1 in 4.9).

Medsebojna delovanja

Glejte poglavje 4.5.

Sočasna uporaba kvetiapina z močnim induktorjem jetrnih encimov, kot sta karbamazepin ali fenitoin, bistveno zmanjša koncentracijo kvetiapina v plazmi, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapihom. Pri bolnikih, ki dobivajo induktor jetrnih encimov, naj bi zdravljenje s kvetiapihom uvedli le, če koristi terapije s kvetiapihom po zdravnikovi presoji odtehtajo tveganja zaradi opustitve induktorja jetrnih encimov. Vsako spreminjanje induktorja mora biti postopno. Če je potrebno, ga je treba nadomestiti z neinduktorjem (npr. natrijevim valproatom).

Telesna masa

Pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapihom, je bilo opisano povečanje telesne mase. Zato je te bolnike treba kontrolirati in postopati, kot je klinično primerno in v skladu z uporabljanimi smernicami za antipsihotike (poglavji 4.8 in 5.1).

Hiperglikemija

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

Lipidi

V kliničnih preskušanjih s kvetiapihom so opazili porast trigliceridov, celokupnega in LDL holesterola ter znižanje holesterola HDL (glejte poglavje 4.8). Spremembe lipidov naj bodo ustrezno zdravljene.

Podaljšanje intervala QT

Kvetiapin v kliničnih preskušanjih in med uporabo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila ni bil povezan z dolgotrajnim podaljšanjem absolutnih intervalov QT. V obdobju po prihodu zdravila na trg so ugotovili podaljšanje QT pri terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 4.8) in pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Tako kot velja za druga antipsihotična zdravila, je tudi pri kvetiapihu potrebna pozornost pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi ali družinsko anamnezo QT podaljšanja. Previdnost je tudi potrebna, kadar kvetiapin predpišete skupaj z zdravili, ki podaljšujejo interval QT ali hkrati z drugimi antipsihotiki, zlasti pri starejših, bolnikom s prirojenim sindromom dolgega QT, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Kardiomiopatija in miokarditis

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

Odtegnitev

Akutni odtegnitveni simptomi kot so nespečnost, slabost, glavobol, diareja, bruhanje, omotica in razdražljivost so bili opisani po nenadnem prenehanju zdravljenja s kvetiapihom. Priporočeno je postopno, najmanj eno ali dvotedensko, prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

Kvetiapin ni odobren za zdravljenje psihoze, povezane z demenco.

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

V meta-analizi atipičnih antipsihotičnih zdravil so poročali, da je pri starejših bolnikih, ki imajo s psihozo povezano demenco, povečano tveganje za smrt v primerjavi s placebom. V dveh 10-tedenskih s placebom kontroliranih študijah s kvetiapihom pri isti populaciji bolnikov (n = 710, povprečna starost 83 let, razpon 56-99 let) je bila incidenca umrljivosti med prejemniki kvetiapina 5,5 % in v skupini s placebom 3,2 %. Bolniki v teh preskušanjih so umrli zaradi različnih vzrokov, ki so se skladali s pričakovanji za to populacijo.

Starejši bolniki s Parkinsonovo boleznijo (PB)/parkinsonizmom

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

Disfagija

Med uporabo kvetiapina je bila zabeležena disfagija (glejte poglavje 4.8). Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z večjim tveganjem za aspiracijsko pljučnico.

Zaprto in zapora črevesa

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

Venska tromboembolija

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Ker so pri bolnikih zdravljenih z antipsihotiki pogosto prisotni dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo, je potrebno opredeliti vse dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo pred in med zdravljenjem s kvetiapihom, izvedejo pa naj se ustrezni preventivni ukrepi.

Pankreatitis

V kliničnih preskušanjih in med izkušnjami v obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o vnetju trebušne slinavke. Med poročili iz obdobja po prihodu zdravila na trg je veliko bolnikov imelo dejavnike tveganja, ki so splošno povezani s pankreatitisom kot na primer zvišani trigliceridi (glejte poglavje 4.4), žolčni kamni in uživanje alkohola, vendar vsi primeri niso bili povezani z dejavniki tveganja.

Dodatne informacije

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

Laktoza

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

Natrij

Zdravilo Kvetiapin Lek vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto s podaljšanim sproščanjem, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Nepravilna uporaba in zloraba

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

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

Po večkratnih odmerkih, danih bolnikom pred in med zdravljenjem s karbamazepinom (znanim induktorjem jetrnih encimov), v preskušanju, s katerim so želeli oceniti farmakokinetiko kvetiapina, je sočasna uporaba karbamazepina pomembno povečala očistek kvetiapina. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapihu (merjeno z AUC) na povprečno 13 % izpostavljenosti med uporabo samega kvetiapina, čeprav je bil pri nekaterih bolnikih zabeležen večji učinek. Zaradi tega medsebojnega delovanja se lahko koncentracija v plazmi zniža, to pa lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapihom. Sočasna uporaba kvetiapina in fenitoina (drugega induktorja mikrosomskih encimov) je močno povečala očistek kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki dobivajo induktor jetrnih encimov, naj bi zdravljenje s kvetiapihom uvedli le, če koristi terapije s kvetiapihom po zdravnikovi presoji odtehtajo tveganja zaradi opustitve induktorja jetrnih encimov. Vsako spreminjanje induktorja mora biti postopno. Če je potrebno, ga je treba nadomestiti z neinduktorjem (npr. natrijevim valproatom) (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba antidepresivov imipramina (znan zaviralec CYP2D6) ali fluoksetina (znan zaviralec CYP3A4 in CYP2D6) ni bistveno spremenila farmakokinetike kvetiapina.

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

Farmakokinetika kvetiapina se po sočasni uporabi s cimetidinom ni spremenila.

Farmakokinetika litija se med sočasno uporabo s kvetiapihom ni spremenila.

V 6-tedenski, randomizirani študiji litija in kvetiapina s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapihom s podaljšanim sproščanjem pri odraslih bolnikih z akutno manijo, je bila pojavnost ekstrapiramidno povezanih dogodkov (zlasti tremorja), zaspanosti in povečanja telesne mase pri skupini z litijem večja kot pri skupini s placebom (glejte poglavje 5.1).

Farmakokinetiki natrijevega valproata in kvetiapina se med njuno sočasno uporabo nista klinično pomembno spremenili. Retrospektivna študija na otrocih in mladostnikih, ki so prejeli valproat,

kvetiapin ali oboje, je pokazala višjo incidenco levkopenije in nevtropenije v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje, v primerjavi s skupinama, ki sta bili deležni monoterapije.

Formalnih študij medsebojnega delovanja s pogosto uporabljanimi srčno-žilnimi zdravili ni bilo.

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

Poročajo o lažno pozitivnih rezultatih encimskoimunske metode za določanje metadona in tricikličnih antidepresivov pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin. Priporoča se potrditev rezultatov, pridobljenih z encimskoimunsko metodo, s primerno kromatografsko tehniko.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Prvo trimesečje

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

Tretje trimesečje

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

Dojenje

Zelo omejeni podatki iz objavljenih poročil o izločanju kvetiapina v materino mleko pri človeku kažejo, da je izločanje kvetiapina v terapevtskih odmerkih nekonsistentno. Zaradi pomanjkanja zanesljivih podatkov, se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja, bodisi za prenehanje zdravljenja s kvetiapinom ter pri tem upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zaradi svojih primarnih učinkov na osrednji živčni sistem lahko kvetiapin vpliva na dejavnosti, ki zahtevajo pozornost. Zato je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler ni znana njihova individualna dovzetnost za te učinke.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše opisani neželeni učinki med uporabo kvetiapina (>10%) so zaspanost, omotica, glavobol, suha usta, odtegnitveni simptomi, zvišanje serumskih trigliceridov, zvišanje vrednosti celokupnega holesterola (predvsem LDL holesterola), zmanjšanje HDL holesterola, povečanje telesne mase, znižan hemoglobin in ekstrapiramidni simptomi.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

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

Preglednica 1: Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem s kvetiapinom

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	znižan hemoglobin ²²	levkopenija ^{1, 28} , zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje števila eozinofilcev ²⁷	nevtropenija ¹ , trombocitopenija, anemija, zmanjšano število trombocitov ¹³	agranulocitoza ²⁶		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost (vključno z alergijskimi kožnimi reakcijami)		anafilaktična reakcija ⁵	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>		Hiperprolaktinemija ¹⁵ , znižanje celotnega T ₄ ²⁴ , znižanje prostega T ₄ ²⁴ , znižanje celotnega T ₃ ²⁴ , zvišanje TSH ²⁴	znižanje prostega T ₃ ²⁴ , hipotiroidizem ²¹		neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zvišanje koncentracije trigliceridov v serumu ^{10,30} , zvišanje celotnega holesterola (pretežno holesterola LDL) ^{11,30} , znižanje holesterola HDL ^{17,30} , povečanje telesne mase ^{8,30}	povečan apetit, zvišanje glukoze v krvi do hiperglikemične ravni ^{6, 30}	hiponatriemija ¹⁹ , sladkorna bolezen ^{1,5} , poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni	metabolični sindrom ²⁹		
<i>Psihiatrične motnje</i>		nenormalne sanje in nočne more, samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje ²⁰		somnambulizem in podobne reakcije, npr. govorjenje med spanjem ali s spanjem povezana motnja hranjenja		

<i>Bolezni živčevja</i>	omotica ^{4, 16} , zaspanost ^{2, 16} , glavobol, ekstrapiramidni simptomi ^{1, 21}	disartrijsa	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, tardivna diskinezija ^{1, 5} , sinkopa ^{4, 16}			
<i>Srčne bolezni</i>		tahikardija ⁴ , palpitacije ²³	podaljšanje intervala QT ^{1,12,18} , bradikardija ³²			
<i>Očesne bolezni</i>		zamegljen vid				
<i>Žilne bolezni</i>		ortostatska hipotenzija ^{4, 16}		venska tromboembolija ¹		možganska kap ³³
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja ²³	rinitis			
<i>Bolezni prebavil</i>	suha usta	zaprtje, dispepsija, bruhanje ²⁵	disfagija ⁷	pankreatitis ¹ , zaprtost in zapora črevesa/ileus		
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) v serumu ³ , zvišanja vrednosti gamma-GT ³	zvišanje aspartataminotransferaze (AST) v serumu ³	zlatenica ⁵ , hepatitis		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>					angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>					rabdomioliza	
<i>Bolezni sečil</i>			zastoj urina			
<i>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</i>						neonatalni odtegnitveni sindrom ³¹
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			spolna disfunkcija	priapizem, galaktoreja, otekanje prsi, menstrualne motnje		

<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	odtegnitveni (prekinitveni) simptomi ^{1, 9}	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		nevroleptični maligni sindrom ¹ , hipotermija		
<i>Preiskave</i>				zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi ¹⁴		

1. Glejte poglavje 4.4.
2. Pojavi se lahko zaspanost, navadno v prvih dveh tednih zdravljenja, ki med nadaljnjo uporabo kvetiapina praviloma mine.
3. Pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali kvetiapin, so opazili asimptomatsko zvišanje (spremembo iz normalne do > 3x ZMN kadar koli) serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama-GT. Ta zvišanja so bila med nadaljevanjem zdravljenja s kvetiapihom ponavadi reverzibilna.
4. Tako kot druga antipsihotična zdravila, ki tudi delujejo kot antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa₁, kvetiapin pogosto povzroči ortostatsko hipotenzijo, ki je povezana z omotico, tahikardijo in, pri nekaterih bolnikih, s sinkopo. To se še zlasti dogaja v začetnem obdobju titriranja odmerka (glejte poglavje 4.4).
5. Izračuni pogostnosti teh neželenih učinkov temeljijo le na podatkih v obdobju trženja zdravila v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem.
6. Glukoza v krvi na tešče ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ali glukoza v krvi, ki ni izmerjena na tešče ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) vsaj enkrat.
7. Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so zabeležili samo v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.
8. Na podlagi > 7 % povečanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. Pojavi se pretežno v prvih tednih zdravljenja pri odraslih.
9. V akutnem, s placebom nadzorovanem preskušanju (monoterapija), namenjenemu ocenjevanju odtegnitvenega sindroma, so opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, slabost, glavobol, driska, bruhanje, omotičnost in razdražljivost. Pogostnost teh reakcij se je znatno zmanjšala po enem tednu po odtegnitvi.
10. Trigliceridi ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru.
11. Holesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru. Povečanje holesterola LDL ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) je bilo opaženo zelo pogosto. Povprečna sprememba pri bolnikih, ki imajo to povečanje, je bila 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. Glejte besedilo spodaj.
13. Število trombocitov $\leq 100 \times 10^9/l$ najmanj enkrat.
14. Na podlagi poročil kliničnih raziskav o neželenih učinkih povišanja krvnih vrednosti kreatinin-fosfokinaze, ki niso povezani z malignim nevroleptičnim sindromom.
15. Koncentracija prolaktina (bolniki, stari > 18 let): > 20 $\mu g/l$ (> 869,56 pmol/l) moški; > 30 $\mu g/l$ (> 1304,34 pmol/l) ženske ob katerem koli času.
16. Lahko vodi v padce.
17. Holesterol HDL: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) moški; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) ženske ob katerem koli času.
18. Incidenca bolnikov, ki imajo spremembo QT iz < 450 msec na ≥ 450 msec z ≥ 30 msec povečanjem. V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih s kvetiapihom je bila povprečna sprememba in incidenca bolnikov, ki imajo klinično pomembno spremembo QT, podobna med kvetiapihom in placebom.
19. Premik z > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l najmanj enkrat.

20. Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilnega vedenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
21. Glejte poglavje 5.1
22. Znižanje hemoglobina na ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) pri moških in ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) pri ženskah se je vsaj enkrat pojavilo pri 11 % bolnikov, ki so prejeli kvetiapiin v vseh preskušanjih, vključno z odprtimi deli preskušanj. Pri teh bolnikih je bilo povprečno največje znižanje hemoglobina kadarkoli za -1,50 g/dl.
23. O tem so pogosto poročali v primeru tahikardije, omotičnosti, ortostatske hipotenzije in/ali obstoječe bolezni srca/dihal.
24. Na podlagi premikov od normalne izhodiščne vrednosti do potencialno klinično pomembne vrednosti kadarkoli po izhodiščni vrednosti v vseh preskušanjih. Premiki celokupnega T4, prostega T4, celokupnega T3 in prostega T3 so opredeljeni kot $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) in premik TSH je > 5 mIU/l kadarkoli.
25. Na podlagi pogostejšega bruhanja pri starejših bolnikih (≥ 65 let).
26. Na podlagi spremembe števila nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ izhodiščno na $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ kadar koli med zdravljenjem in na podlagi bolnikov s hudo nevtropenijo ($< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) in okužbo tekom vseh kliničnih raziskav s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.4).
27. Osnovano na spremembi z normalnega nivoja na potencialno klinično pomemben nivo kadarkoli tekom preskušanj. Spremembe v eozinofilcih so definirane kot $> 1 \times 10^9$ celic/l kadarkoli.
28. Na podlagi odklonov od normalnih izhodiščnih vrednosti do potencialno klinično pomembnih vrednosti kadar koli v kliničnih raziskavah. Premiki so opredeljeni kot $\leq 3 \times 10^9$ celic/l kadar koli.
29. Osnovano na poročilih o neželenih dogodkih metaboličnega sindroma iz vseh kliničnih študij na kvetiapiinu.
30. Pri nekaterih bolnikih so opazili poslabšanje več kot enega od metaboličnih dejavnikov tveganja npr. telesne mase, sladkorja v krvi in lipidov (glejte poglavje 4.4).
31. Glejte poglavje 4.6.
32. Se lahko pojavi pri uvedbi zdravila ali kmalu po začetku jemanja zdravila in je lahko povezana s hipotenzijo in/ali sinkopo. Frekvenca je pridobljena na osnovi poročil neželenih dogodkov t.j. bradikardije in povezanih dogodkov v vseh kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom.
33. Na podlagi ene retrospektivne nerandomizirane epidemiološke študije.

Primeri podaljšanja QT intervala, ventrikularne aritmije, nenadne nepojasnjene smrti, zastoja srca in 'torsades de pointes' so bili poročani pri uporabi nevroleptikov in se vrednotijo kot razredni učinki.

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

Pediatrična populacija

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

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

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene po naslednjem dogovoru: Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

- (1) Koncentracija prolaktina (bolniki, stari < 18 let): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) bolniki moškega spola, > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) bolnice kadarkoli. Pri manj kot 1 % bolnikov se je koncentracija prolaktina zvišala na > 100 µg/l.
- (2) Na podlagi sprememb, ki presežejo klinično pomemben prag (prirejeno po merilih National Institutes of Health) ali zvišanja sistoličnega tlaka > 20 mmHg ali diastoličnega tlaka > 10 mmHg kadarkoli v dveh akutnih (3- do 6-tedenskih) s placebom kontroliranih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih.
- (3) Opomba: Pogostnost se ujema z ugotovljeno pri odraslih, toda ima pri otrocih in mladostnikih lahko drugačne klinične posledice kot pri odraslih.
- (4) Glejte poglavje 5.1.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0) 8 2000 500

Faks: +386 (0) 8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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

Preveliko odmerjanje lahko vodi v podaljšanje QT intervala, konvulzije, *status epilepticus*, rabdomiolizo, respiratorno depresijo, zastoj urina, zmedenost, delirium in/ali agitacijo, komo in smrt. Učinki prevelikega odmerjanja lahko bolj ogrožajo bolnike z obstoječo hudo srčno-žilno boleznijo (glejte poglavje 4.4 Ortostatska hipotenzija).

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota za kvetiapin ni. Pri hudih znakih zastrupitve je treba pomisliti na možnost zaužitja več različnih zdravil. Priporočljivi so postopki intenzivne nege, vključno z vzpostavitvijo in

vzdrževanjem prehodnih dihalnih poti, zagotovitvijo ustrezne oksigenacije in ventilacije ter nadziranjem in podporo srčno-žilnega sistema.

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

Čeprav možnosti preprečevanja absorpcije prevelikih odmerkov niso preučevali, lahko pri hudih zastopitvah razmislimo tudi o možnosti praznjenja želodca, ki ga je potrebno izvesti, če je mogoče, v eni uri po zaužitju. Lahko razmislimo tudi o uporabi aktivnega oglja.

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

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

V primeru prevelikega odmerjanja kvetiapina s podaljšanim sproščanjem so poročali o nastanku želodčnih bezoarjev in kot vodilo za nadaljnjo obravnavo bolnikov je priporočljivo opraviti ustrezno diagnostično slikanje.

V nekaterih primerih je bila uspešno izvedena endoskopska odstranitev farmakobezoarja.

Natančen zdravniški nadzor in spremljanje sta potrebna, dokler si bolnik ne opomore.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki; diazepini, oksazepini, tiazepini in oksepini

Oznaka ATC: N05AH04

Mehanizem delovanja

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin in njegov aktivni presnovek v človeški plazmi, norkvetiapin, delujeta na širok spekter nevrottransmiterskih receptorjev. Kvetiapin in norkvetiapin izkazujeta afiniteto za možganske receptorje za serotonin (5HT₂) in dopamin (D₁ in D₂). Domnevno ta kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje in večja selektivnost za receptorje 5HT₂ v primerjavi z receptorji D₂ prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim kvetiapina in majhni verjetnosti za ekstrapiramidne neželene učinke (EPU) v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Kvetiapin in norkvetiapin nimata upoštevanja vredne afinitete za benzodiazepinske receptorje, imata pa veliko afiniteto za histaminergične receptorje in adrenergične receptorje alfa 1 ter zmerno afiniteto za adrenergične receptorje alfa 2. Kvetiapin ima tudi majhno afiniteto ali je nima, za muskarinske receptorje, medtem ko ima norkvetiapin zmerno do veliko afiniteto za več muskarinskih receptorjev, ki lahko pojasnijo antiholinergične (muskarinske) učinke. K terapijski antidepresivni učinkovitosti kvetiapina morda pripomore norkvetiapin z zavrtjem NET in delnim agonističnim delovanjem na mestih 5HT_{1A}.

Farmakodinamični učinki

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

V predkliničnih testih, ki napovedujejo EPU (ekstrapiramidne neželene učinke), se kvetiapin razlikuje od tipičnih antipsihotikov in ima atipičen profil. Kvetiapin po kronični uporabi ne povzroči supersenzitivnosti dopaminskih receptorjev D2. Ob odmerkih, ki učinkovito blokirajo dopaminske receptorje D2, povzroči kvetiapin le šibko katalepsijo. Kvetiapin je selektiven za limbični sistem; to se kaže pri kronični uporabi z zaviranjem depolarizacije mezolimbičnih, ne pa tudi nigrostriatnih nevronov, ki vsebujejo dopamin. Pri opicah vrste Cebus, po senzibiliziranju s haloperidolom ali brez dajanja zdravil, kaže kvetiapin po akutni in kronični uporabi minimalen učinek na pojav distonije (glejte poglavje 4.8).

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

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

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

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

V dolgoročni študiji stabilnih bolnikov s shizofrenijo, vzdrževanih na terapiji s kvetiapihom v zdravilu s podaljšanim sproščanjem 16 tednov, je kvetiapin v zdravilu s podaljšanim sproščanjem recidive preprečil učinkoviteje kot placebo. Ocenjeno tveganje recidiva po 6 mesecih zdravljenja je bilo 14,3 % v skupini, ki je dobivala kvetiapin v zdravilu s podaljšanim sproščanjem, in 68,2 % v skupini, ki je dobivala placebo. Povprečni odmerek je bil 669 mg. Med terapijo s kvetiapihom v zdravilu s podaljšanim sproščanjem v obdobju do 9 mesecev (mediana 7 mesecev) ni bilo dodatnih izsledkov, povezanih z varno uporabo zdravila. Še zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem s kvetiapihom v zdravilu s podaljšanim sproščanjem niso zabeležili več z EPU povezanih neželenih dogodkov in povečanja telesne mase.

Bipolarna motnja

Pri zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod je kvetiapin v dveh preskušanjih samostojnega zdravljenja po 3 in 12 tednih manične simptome zmanjšal učinkoviteje kot placebo. Pomemben učinek kvetiapina v zdravilu s podaljšanim sproščanjem se je pojavil do 4. dne in se je ohranil vse do konca 3-tedenskega preskušanja. Kvetiapin v zdravilu s podaljšanim sproščanjem so dajali v odmerkih od 400 do 800 mg/dan in povprečni odmerek je bil približno 600 mg/dan. Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z valproatom ali litijem pri zdravljenju akutnih zmernih do hudih maničnih epizod po 3 in 6 tednih so sicer omejeni, toda kombinirano zdravljenje so bolniki dobro

prenašali. Podatki so pokazali aditiven učinek v 3. tednu. V drugi študiji pa aditivni učinek v 6. tednu ni bil ugotovljen.

V kliničnem preskušanju pri bolnikih z epizodami depresije v okviru bipolarnе motnje I ali II je kvetiapin v zdravilu s podaljšanim sproščanjem v odmerku 300 mg na dan zmanjšalo celotni seštevek MADRS učinkoviteje kot placebo.

V 4 dodatnih 8-tedenskih kliničnih preskušanjih s kvetiapihom pri bolnikih z zmernimi do hudimi epizodami depresije pri bipolarni motnji I ali II je bil kvetiapin v zdravilu s podaljšanim 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. Izraženost učinka se ni razlikovala med bolniki, ki so dobivali 300 mg kvetiapina v zdravilu s takojšnjim sproščanjem, in tistimi, ki so dobivali odmerke 600 mg.

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

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

V eni od dolgoročnih (do 2 leti zdravljenja) študij, v kateri so ocenjevali preprečevanje recidivov pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali epizodami mešanega razpoloženja, je bil kvetiapin pri bolnikih z bipolarno motnjo I superioren nad placebom, kar zadeva čas do recidiva kateregakoli razpoloženskega dogodka (maničnega, mešanega ali depresivnega). Število bolnikov z epizodo motnje razpoloženja je bilo 91 (22,5 %) v skupini bolnikov, ki je prejela kvetiapin, 208 (51,5 %) v skupini bolnikov, ki je prejela placebo in 95 (26,1 %) v skupini, ki je prejela litij. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje s kvetiapihom, rezultati primerjave nadaljevalnega zdravljenja s kvetiapihom in prehoda na litij kažejo, da prehod na litij ni povezan s podaljšanjem časa do naslednjega recidiva motnje razpoloženja.

Epizode velike depresije pri veliki depresivni motnji (MDD)

V dve kratkotrajni (6-tedenski) študiji so vključili bolnike, ki so se neustrezno odzvali na vsaj en antidepresiv. 150 mg in 300 mg/dan kvetiapina v zdravilu s podaljšanim sproščanjem kot dodatek že potekajočemu zdravljenju depresije (amitriptilin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin ali venlafaksin) je v primerjavi z zdravljenjem z enim samim antidepresivom dokazano bolj učinkovito zmanjša simptome depresije; kot merilo je bilo uporabljeno izboljšanje celotnega seštevka po MADRS (povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov je bila 2 do 3,3 točke v primerjavi s placebom).

Dolgoročna učinkovitost in varnost pri bolnikih z veliko depresivno motnjo pri uporabi kot dodatno zdravilo nista bili ocenjeni, vendar pa sta bili dolgoročna učinkovitost in varnost ocenjeni pri monoterapiji odraslih bolnikov (glejte spodaj).

Izvedene so bile naslednje študije monoterapije s kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem, vendar je zdravilo kvetiapin s podaljšanim sproščanjem indicirano le za uporabo kot dodatno zdravilo:

V treh od štirih kratkotrajnih (do 8 tednov) študij monoterapije pri bolnikih z MDD je bilo 50 mg, 150 mg in 300 mg kvetiapina na dan v zdravilu s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom bolj učinkovito pri zmanjšanju depresivnih simptomov, merjeno s celotno oceno po lestvici MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) (povprečna ocena v primerjavi s placebom od 2 do 4 točke po metodi najmanjših kvadratov).

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

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

Klinična varnost

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih, kliničnih preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov podobna kot pri placebo (shizofrenija: 7,8 % s kvetiapiinom, 8,0 % s placebom; bipolarna manija: 11,2 % s kvetiapiinom in 11,4 % s placebom). V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri MDD in bipolarni depresiji so med bolniki, ki so prejeli kvetiapin, zabeležili večje deleže ekstrapiramidnih simptomov kot med tistimi, ki so prejeli placebo. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih preskušanjih pri bipolarni depresiji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina 8,9 % in med uporabo placeba 3,8 %. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih monoterapije pri MDD je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina v zdravilu s podaljšanim sproščanjem 5,4 % in med uporabo placeba 3,2 %. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih monoterapije pri starejših bolnikih z MDD je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina v zdravilu s podaljšanim sproščanjem 9,0 % in med uporabo placeba 2,3 %. Incidenca posameznih neželenih dogodkov pri bipolarni depresiji in MDD (npr. akatizije, ekstrapiramidne motnje, tremorja, diskinezije, distonije, nemira, nehotnega krčenja mišic, psihomotorične hiperaktivnosti in togosti mišic) v nobeni terapevtski skupini ni presegla 4 %.

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

odmerku 400 mg (z manjšim povečanjem pri dnevnih odmerkih 600 mg in 800 mg); pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo teh bolnikov 3,7 %.

6 - tedenska, randomizirana študija litija in kvetiapina s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapihom s podaljšanim sproščanjem pri odraslih bolnikih z akutno manijo je pokazala, da kombinacija kvetiapin s podaljšanim sproščanjem in litija vodi do več neželenih dogodkov (63 % proti 48 % pri kvetiapihu s podaljšanim sproščanjem skupaj s placebom). Rezultati varnosti so pokazali večjo pojavnost ekstrapiramidnih simptomov, o katerih so poročali pri 16,8 % bolnikih iz skupine z litijem in 6,6 % bolnikih iz skupine s placebom. Največkrat so poročali o tresenju, in sicer pri 15,6 % bolnikov iz skupine z litijem in 4,9 % bolnikov iz skupine s placebom. Pri skupini bolnikov, ki so prejeli kvetiapin s podaljšanim sproščanjem skupaj z litijem, je bila pojavnost zaspanosti večja (12,7 %), kot pri skupini, kjer so bolniki prejeli kvetiapin s podaljšanim sproščanjem in placebo (5,5 %). Poleg tega je bil odstotek bolnikov, pri katerih je po koncu zdravljenja prišlo do povečanja telesne mase (≥ 7 %), večji pri bolnikih, ki so bili zdravljeni v skupini z litijem (8,0 %), v primerjavi z bolniki iz skupine s placebom (4,7 %).

Dolgotrajnejša preskušanja za preprečevanje ponovitev so vključevala odprto obdobje (ki je trajalo od 4 do 36 tednov); med odprtim obdobjem so bolniki prejeli kvetiapin, sledilo pa je randomizirano obdobje odtegnitve, med katerim so bolnike randomizirali na kvetiapin ali placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin, je bilo povprečno povečanje telesne mase med odprtim obdobjem 2,56 kg, do 48. tedna randomiziranega obdobja pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 3,22 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja. Pri bolnikih, randomiziranih na placebo, je bilo povprečno povečanje telesne mase med odprtim obdobjem 2,39 kg, do 48. tedna randomiziranega obdobja pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 0,89 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja.

V študijah, kontroliranih s placebom, pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, incidenca možgansko-žilnih neželenih učinkov na 100 bolnikovih let med bolniki, ki so dobivali kvetiapin, ni bila višja kot v skupini s placebom.

V vseh kratkotrajnih, s placebom nadzorovanih preskušanjih samostojnega zdravljenja s kvetiapihom pri bolnikih z izhodiščnimi vrednostmi števila nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, je bila incidenca vsaj enega pojava premika števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$, 1,9 % pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapihom, v primerjavi z 1,3 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Incidenca premikov na $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ je bila enaka (0,2 %) pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapihom, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V vseh kliničnih preskušanjih (nadzorovanih s placebom, odprtih, aktivni komparator) je bila pri bolnikih z izhodiščnimi vrednostmi števila nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, incidenca vsaj enega pojava premika števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 %, incidenca premika na $< 0,5 \times 10^9/l$ pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapihom, pa je bila 0,21 %.

Zdravljenje s kvetiapihom je bilo povezano z od odmerka odvisnim zmanjšanjem ravni ščitničnih hormonov. Incidenca sprememb vrednosti TSH je bila pri kvetiapihu 3,2 % in pri placebu 2,7 %. Pojavnost recipročnih, potencialno klinično pomembnih sprememb vrednosti tako T_3 (ali T_4) kot TSH v teh preskušanjih je bila redka in opažene spremembe ravni ščitničnih hormonov niso bile povezane s klinično izraženim hipotiroidizmom. Zmanjšanje celokupnega in prostega T_4 je doseglo vrh v prvih šestih tednih zdravljenja s kvetiapihom, brez nadaljnjega zmanjšanja med dolgoročnim zdravljenjem. V približno 2/3 vseh primerov je bilo prenehanje zdravljenja s kvetiapihom povezano s prenehanjem učinkov na celokupni in prosti T_4 , neodvisno od trajanja zdravljenja.

Katarakte/zamotnitev očesne leče

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

Pediatrična populacija

Klinična učinkovitost

Učinkovitost in varnost kvetiapina so raziskali v 3-tedenski, s placebom kontrolirani študiji za zdravljenje manije (n = 284 bolnikov v ZDA, starih od 10 do 17 let). Približno 45 % te populacije bolnikov je imelo dodatno diagnozo ADHD (motnje s pomanjkanjem pozornosti in hiperaktivnostjo). Poleg tega je bila opravljena 6-tedenska, s placebom kontrolirana študija zdravljenja shizofrenije (n = 222 bolnikov, starih od 13 do 17 let). Iz obeh študij so bili izključeni bolniki, za katere je bilo znano, da se ne odzovejo na kvetiapin. Zdravljenje s kvetiapihom so začeli s 50 mg na dan; odmerki so nato 2. dan povečali na 100 mg na dan, potem pa so odmerki titrirali do ciljnega odmerka (manija od 400 do 600 mg na dan, shizofrenija od 400 do 800 mg na dan) v korakih po 100 mg na dan in z uporabo dvakrat ali trikrat na dan.

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

V študiji shizofrenije je bila razlika v povprečni spremembi, izračunani po metodi najmanjših kvadratov, celotnega seštevka PANSS v primerjavi z izhodiščem (učinkovina minus placebo) - 8,16 pri odmerku 400 mg kvetiapina na dan in - 9,29 pri odmerku 800 mg kvetiapina na dan. Ne shema z nižjim odmerkom (400 mg/dan) ne shema z višjim odmerkom (800 mg/dan) kvetiapina nista bili boljši od placeba, kar zadeva odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv (odziv 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.

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

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

Klinična varnost

V kratkoročnih pediatričnih preskušanjih kvetiapina, ki so opisana zgoraj, so bile stopnje EPS v aktivnem kraku proti placebo: 12,9 % proti 5,3 % pri preskušanju za shizofrenijo, 3,6 % proti 1,1 % v preskušanju za bipolarno manijo in 1,1 % proti 0 % pri preskušanju za bipolarno depresijo. Stopnje povečanja telesne mase za ≥ 7 % od osnovne telesne mase pri aktivnem kraku proti placebo so bile pri shizofreniji 17 % proti 2,5 % pri preskušanjih za shizofrenijo in bipolarno manijo in 13,7 % proti 6,8 % pri preskušanju za bipolarno depresijo. Stopnje dogodkov, povezanih s samomori, so bile v aktivnem kraku proti placebo 1,4 % proti 1,3 %, v preskušanjih za bipolarno manijo 1,0 % proti 0 %, in v preskušanjih bipolarne depresije 1,1 % proti 0 %. Tekom obsežne faze spremljanja po koncu zdravljenja, v sklopu preskušanja za bipolarno depresijo, sta bila prisotna dva dodatna s samomorom povezana dogodka; od tega je en od teh bolnikov v času dogodka prejemal kvetiapin.

Dolgoročna varnost

Dodatni podatki o varnosti izvirajo iz 26-tedenskega odprtega nadaljevanja akutnih preskušanj (n = 380 bolnikov), med katerim so kvetiapin uporabljali v prilagodljivih odmerkih od 400 do 800 mg na dan. Pri otrocih in mladostnikih so poročali o zvišanju krvnega tlaka. Poročali so pri tej skupini tudi o večjem apetitu, ekstrapiramidnih simptomih in zvišanju prolaktina v serumu, ki pa so bili opisani pogostejše kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V povezavi s povečanjem telesne mase, pri predvidevanju normalne rasti v daljšem časovnem obdobju, je merilo za klinično pomembno spremembo bilo povečanje standardnega odklona za najmanj 0,5 glede na izhodiščno vrednost indeksa telesne mase (ITM); 18,3% bolnikov, ki so bili zdravljeni s kvetiapihom vsaj 26 tednov, je izpolnilo to merilo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

V odmerkih do 800 mg enkrat na dan je farmakokinetika kvetiapina in norkvetiapina linearna in sorazmerna odmerku. Če primerjamo dajanje kvetiapina v zdravilo s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan z enakim celotnim dnevnim odmerkom kvetiapinijevega fumarata v zdravilo s takojšnjim sproščanjem, uporabljenim dvakrat na dan, sta površini pod krivuljo koncentracije v plazmi po času (AUC) ekvivalentni, toda najvišja koncentracija v plazmi je pri zdravilu s podaljšanim sproščanjem za 13 % nižja. Ko primerjamo kvetiapin v zdravilo s podaljšanim sproščanjem glede na kvetiapin v zdravilo s takojšnjim sproščanjem, je AUC norkvetiapinijevega presnovka 18 % nižja.

V študiji, ki je preučevala učinke hrane na biološko uporabnost kvetiapina, so odkrili, da zelo masten obrok povzroči statistično značilno povečanje C_{max} in AUC kvetiapina (zdravilo s podaljšanim sproščanjem) za približno 50 % oziroma 20 %. Ni izključeno, da bi lahko bil vpliv zelo mastnega obroka na omenjena parametra še večji. V primerjavi s tem lahek obrok ni značilno vplival ne na C_{max} ne na AUC kvetiapina. Zato se priporoča jemanje kvetiapina v zdravilu s podaljšanim sproščanjem brez hrane enkrat na dan.

Porazdelitev

Približno 83 % kvetiapina se veže na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Kvetiapin se izdatno presnovi v jetrih. Po uporabi radioaktivno označenega kvetiapina gre na račun matične spojine manj kot 5 % nespremenjene, zdravilu sorodne snovi, v urin ali blato.

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

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

Izločanje

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

Posebne populacije

Spol

Farmakokinetika kvetiapina je enaka pri moških in ženskah.

Starejši

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Pediatrična populacija

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

O dajanju kvetiapina v obliki zdravila s podaljšanim sproščanjem pri otrocih in mladostnikih ni informacij.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

laktoza monohidrat
hipromeloza
natrijev klorid
povidon K-30
smukec
magnezijev stearat (E470b)

Obloga:**200 mg:**

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 6000
rumeni železov oksid (E172)

300 mg:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 6000
rumeni železov oksid (E172)

400 mg:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 6000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot iz PVC/PVDC-aluminija:
36 mesecev

HDPE platenka:
30 mesecev.

Po prvem odprtju: 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Kvetiapin Lek 200 mg, 300 mg in 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem je pakirano v pretisni omot iz PVC/PVDC-aluminija in HDPE platenke.
Velikosti pakiranj za pretisne omote: 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 in 120 tablet.
Pakiranje v plastenkah: 120 tablet (samo za bolnišnično uporabo in za delitev na posamezne odmerke).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/12/00857/001-033

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 11. 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 05. 2018

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 12. 2018