

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

**Ketilept 25 mg filmsko obložene tablete**  
**Ketilept 100 mg filmsko obložene tablete**  
**Ketilept 150 mg filmsko obložene tablete**  
**Ketilept 200 mg filmsko obložene tablete**  
**Ketilept 300 mg filmsko obložene tablete**

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

*Ketilept 25 mg filmsko obložene tablete:*

ena tableta vsebuje 25 mg kvetiapina (v obliki 28,78 mg kvetiapinijevega fumarata)

*Ketilept 100 mg filmsko obložene tablete:*

ena tableta vsebuje 100 mg kvetiapina (v obliki 115,13 mg kvetiapinijevega fumarata)

*Ketilept 150 mg filmsko obložene tablete:*

ena tableta vsebuje 150 mg kvetiapina (v obliki 172,7 mg kvetiapinijevega fumarata)

*Ketilept 200 mg filmsko obložene tablete:*

ena tableta vsebuje 200 mg kvetiapina (v obliki 230,26 mg kvetiapinijevega fumarata)

*Ketilept 300 mg filmsko obložene tablete:*

ena tableta vsebuje 300 mg kvetiapina (v obliki 345,4 mg kvetiapinijevega fumarata)

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta zdravila Ketilept 25 mg vsebuje 4 mg laktoze monohidrata.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Ketilept 100 mg vsebuje 16 mg laktoze monohidrata.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Ketilept 150 mg vsebuje 24 mg laktoze monohidrata.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Ketilept 200 mg vsebuje 32 mg laktoze monohidrata.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Ketilept 300 mg vsebuje 48 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

*Ketilept 25 mg filmsko obložene tablete:* bela ali belkasta, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta brez ali skoraj brez vonja, z vgravirano oznako "201" na eni strani in stilizirano črko "E" in z gravirano na drugi strani.

*Ketilept 100 mg filmsko obložene tablete:* bela ali belkasta, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta brez ali skoraj brez vonja, z gravirano oznako "E202" na eni strani.

*Ketilept 150 mg filmsko obložene tablete:* svetlo rožnata, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta brez ali skoraj brez vonja, z dvema stiliziranima E oznakama na nasprotnih straneh in razdelilno zarezo na eni ter na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

*Ketilept 200 mg filmsko obložene tablete:* rožnata, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta, brez ali skoraj brez vonja, z gravirano oznako "E204" na eni strani.

*Ketilept 300 mg filmsko obložene tablete:* bela ali belkasta, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta, brez ali skoraj brez vonja, z gravirano oznako "E205" na eni strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ketilept je indicirano za:

- zdravljenje shizofrenije,
- zdravljenje bipolarni motnje:
  - zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji,
  - zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji,
  - preprečevanje ponovitve maničnih ali depresivnih epizod pri pacientih z bipolarno motnjo, ki so se predhodno pozitivno odzvali na zdravljenje s kvetiapiinom.

## 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..

### Odmerjanje

#### *Odrasli*

##### Zdravljenje shizofrenije.

Za zdravljenje shizofrenije je treba zdravilo Ketilept jemati dvakrat na dan.

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

Od 4. dneva dalje je treba odmerek titrirati do priporočenega učinkovitega odmerka 300 do 450 mg/dan.

Glede na klinični odziv in posameznikovo prenašanje zdravila se lahko odmerek prilagaja v razponu od 150 do 750 mg/dan.

##### Zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji.

Za zdravljenje maničnih epizod, povezanih z bipolarnimi motnjami, je treba zdravilo Ketilept jemati dvakrat na dan. Celokupni dnevni odmerki za prve 4 dni zdravljenja so: 100 mg (1. dan), 200 mg (2. dan), 300 mg (3. dan) in 400 mg (4. dan). Nadaljnje prilagajanje odmerka do 800 mg/dan do 6. dneva mora biti postopno, povečanje odmerka pa ne sme biti večje od 200 mg/dan. Odmerek se lahko prilagaja glede na klinični odziv in posameznikovo prenašanje zdravila v razponu od 200 do 800 mg/dan. Priporočeni učinkoviti odmerek je v razponu 400 do 800 mg/dan.

##### Zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji.

Zdravilo Ketilept jemlje bolnik enkrat na dan pred spanjem.

Celokupni dnevni odmerek za prve 4 dni zdravljenja je: 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan). Priporočeni dnevni odmerek je 300 mg.

V kliničnih preskušanjih pri skupini bolnikov, ki so prejeli odmerek 600 mg, niso zaznali dodatne koristi v primerjavi s skupino bolnikov, ki so prejeli odmerek 300 mg (glejte poglavje 5.1). Posameznim bolnikom lahko koristi odmerek 600 mg. Odmerke, večje od 300 mg, lahko uvedejo le zdravniki z izkušnjami zdravljenja bipolarni motnje. V kliničnih preskušanjih so pri posameznih bolnikih ugotovili, da se v primeru težav s prenašanjem zdravila lahko odmerek zmanjša na najmanj 200 mg.

##### Preprečevanje ponovitve pri bipolarni motnji.

Za preprečevanje ponovitve maničnih, mešanih ali depresivnih epizod pri bipolarni motnji pri bolnikih, ki so se pozitivno odzvali na akutno zdravljenje bipolarni motnje s kvetiapiinom, naj se zdravljenje nadaljuje z enakim odmerkom. Odmerek se lahko prilagaja glede na klinični odziv in posameznikovo prenašanje zdravila v razponu od 300 do 800 mg dvakrat na dan. Pomembno je, da za vzdrževalno zdravljenje uporabimo najmanjši še učinkovit odmerek zdravila.

#### *Starejši bolniki*

Kot druge antipsihotike, moramo tudi zdravilo Ketilept pri starejših bolnikih uporabljati previdno, zlasti v začetnem obdobju odmerjanja zdravila.

Glede na klinični odziv in prenašanje zdravila s strani posameznega bolnika bo morda potrebno odmerek titrirati počasneje in določiti nižji dnevni terapevtski odmerek kot pri mlajših bolnikih.

Povprečni plazemski očistek kvetiapina je bil pri starejših bolnikih za 30 do 50 % manjši kot pri mlajših bolnikih.

Učinkovitost in varnost zdravila nista bila ocenjena pri bolnikih, starejših od 65 let z depresivnimi epizodami v okviru bipolarnе motnje.

#### *Pediatrična populacija*

Uporaba zdravila Ketilept ni priporočena pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov v dani starostni skupini. Dokaz o s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih, ki je na voljo, je predstavljen v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2.

#### *Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic*

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni potrebno.

#### *Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter*

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih. Zato je pri bolnikih z znano jetrno okvaro kvetiapin potrebno uporabljati previdno, zlasti na začetku zdravljenja.

Pri bolnikih z znano jetrno okvaro je začetni odmerek 25 mg/dan. Odmerjanje je treba postopno povečevati po 25 do 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, ki je odvisen od kliničnega odziva in prenašanja zdravila pri posameznem bolniku.

#### Način uporabe

Zdravilo Ketilept lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Sočasna uporaba zaviralcev citokroma P450 3A4, kot so zaviralci proteaze virusa HIV, azolni antimikotiki, eritromicini, klaritromicini in nefazodon, je kontraindicirana (glejte tudi poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Ker ima zdravilo Ketilept več indikacij, je varnostni profil potrebno obravnavati glede na diagnozo posameznega bolnika in uporabljeni odmerek.

#### *Pediatrična populacija*

Za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let, uporaba kvetiapina ni priporočljiva, saj ni na voljo dovolj podatkov, ki bi podprli uporabo zdravila v tej starostni skupini. Klinična preskušanja s kvetiapinom so pokazala, da so se poleg znanih varnostnih profilov, ki so bili identificirani pri odraslih (glejte poglavje 4.8), pri otrocih in mladostnikih nekateri neželeni dogodki pojavili pogosteje kot pri odraslih (povečan apetit, povišanje prolaktina v plazmi, bruhanje, rinitis in sinkopa) ali pa lahko imajo za otroke in mladostnike drugačne posledice (ekstrapiramidni simptomi in razdražljivost), pojavil pa se je tudi neželeni učinek, ki pri študijah z odraslimi bolniki prej ni bil opažen (povišan krvni tlak). Pri otrocih in mladostnikih so opazili tudi spremembe v delovanju ščitnice.

Poleg tega dolgoročne varnostne posledice zdravljenja s kvetiapinom na rast in dozorevanje niso bile preučene po 26. tednu jemanja zdravila. Dolgoročne posledice na kognitivni in vedenjski razvoj niso znane.

V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih je bil pri bolnikih s shizofrenijo, bipolarno motnjo ali bipolarno depresijo kvetiapin povezan s pogostejšim pojavom ekstrapiramidnih simptomov (EPS) v primerjavi s placebom (glejte poglavje 4.8).

#### *Samomor/samomorilne misli in klinično poslabšanje*

Depresija pri bipolarni motnji je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodb in samomora (dogodkov, ki so povezani s samomorom). Tveganje obstaja, dokler ne pride do znatnega izboljšanja bolezni. Ker se lahko zgodi, da v prvih tednih zdravljenja ali še dlje ne

pride do izboljšanja, je treba bolnike skrbno spremljati, dokler se ne pojavi izboljšanje. Splošne klinične izkušnje kažejo, da je nevarnost za samomor v zgodnji fazi izboljšanja bolezni lahko povečana.

Poleg tega morajo zdravniki, zaradi znanih dejavnikov tveganja pri zdravljeni bolezni, upoštevati možno tveganje s samomorom povezanih dogodkov po nenadni prekinitvi zdravljenja s kvetiapiinom.

Tudi druga psihiatrična stanja, za katera je predpisan kvetiapiin, so lahko povezana s povečanim tveganjem s samomorom povezanih dogodkov. Poleg tega se lahko ta stanja pojavljajo sočasno z velikimi depresivnimi epizodami. Zato je treba pri zdravljenju drugih psihiatričnih motenj upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju velikih depresivnih epizod.

Za bolnike z anamnezo s samomorom povezanih dogodkov, ali tiste, ki kažejo znatno stopnjo samomorilnih misli pred začetkom zdravljenja je znano, da pri njih obstaja višja stopnja tveganja samomorilnih misli ali poskusov samomora, zato jih je med zdravljenjem potrebno skrbno spremljati. Meta analiza s placebom kontroliranega kliničnega preskušanja antidepresivnih zdravil pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala povečano tveganje za samomorilno vedenje v primerjavi s placebom pri bolnikih v starosti do 25 let.

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.

Kratkotrajne s placebom kontrolirane klinične študije, pri bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji, so pokazale večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja pri mlajših odraslih bolnikih (pred 25. letom starosti), ki so jemali kvetiapiin, v primerjavi z bolniki, ki so jemali placebo (3,0 % oz. 0 %).

#### *Napačna uporaba in zloraba*

Poročali so o primerih napačne uporabe in zlorabe. Pri predpisovanju kvetiapina bolnikom z anamnezo zlorabe alkohola ali drog je potrebna previdnost.

#### *Presnovno tveganje:*

Glede na opaženo tveganje za poslabšanje profila presnove, vključno s spremembami v telesni masi, krvnem sladkorju (glejte Hiperglikemija) in lipidih, ki so bile ugotovljene v kliničnih študijah, je treba bolnikove presnovne parametre oceniti ob uvedbi zdravljenja, nato pa spremembe teh parametrov med zdravljenjem redno kontrolirati. Poslabšanje teh parametrov je potrebno ustrezno klinično obravnavati. (glej tudi poglavje 4.8).

#### *Ekstrapiramidni simptomi:*

V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih je bil kvetiapiin povezan s povečano pojavnostjo ekstrapiramidnih simptomov (EPS) v primerjavi s placebom pri bolnikih, zdravljenih zaradi velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Uporaba kvetiapina je bila povezana z razvojem akatizije, za katero je bil značilen subjektivno neprijeten ali moteč nemir in potreba po gibanju, ki jo velikokrat spremlja nezmožnost sedenja ali stanja pri miru. Do tega najverjetneje pride v prvih nekaj tednih zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo ti simptomi, je povečanje odmerka lahko škodljivo.

#### *Tardivna diskinezija:*

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

#### *Zaspanost in omotičnost:*

Zdravljenje s kvetiapiinom se povezuje z zaspanostjo in podobnimi simptomi, kot je sedacija (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanih bolnikov z bipolarno depresijo se je zaspanost običajno pojavila v prvih 3 dneh zdravljenja in je bila blaga do zmerna. Bolniki, ki občutijo močno zaspanost, lahko potrebujejo pogostejše preglede vsaj 2 tedna od pojava zaspanosti, ali dokler se simptomi ne izboljšajo; morda pa bo treba razmisliti tudi o prekinitvi zdravljenja.

#### *Ortostatska hipotenzija:*

Zdravljenje z kvetiapiinom je bilo povezano z ortostatsko hipotenzijo in spremljajočo omotico (glejte poglavje 4.8), ki se tako kot somnolenca običajno pojavi med začetnim obdobjem titracije odmerka. To lahko poveča možnost nezgodnih poškodb (padcev), zlasti pri starejšem prebivalstvu. Zato je bolnikom treba svetovati, naj bodo pazljivi, dokler niso seznanjeni z možnimi učinki zdravila.

Kvetiapiin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano kardiovaskularno boleznijo, cerebrovaskularno boleznijo ali drugimi stanji, ki povečajo nagnjenost k hipotenziji.

Če pride do ortostatske hipotenzije, je potrebno vzeti v obzir zmanjšanje odmerka ali bolj postopno titracijo, zlasti pri bolnikih z navzočimi kardiovaskularnimi obolenji.

#### *Sindrom apneje v spanju*

Pri bolnikih, ki uporabljajo kvetiapiin, so poročali o sindromu apneje v spanju. Kvetiapiin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralce osrednjega živčevja in imajo anamnezo apneje v spanju oziroma tveganje zanj, na primer čezmerno težki/debeli bolniki ali bolniki moškega spola.

#### *Konvulzije:*

V kontroliranih kliničnih preskušanih se pojavnost napadov ni razlikovala med bolniki, ki so jemali kvetiapiin, in tistimi, ki so jemali placebo. Pri bolnikih z anamnezo konvulzij ni na voljo podatkov o njihovi pojavnosti. Kot pri drugih antipsihotikih je potrebna previdnost pri dajanju zdravila bolnikom s konvulzijami v anamnezi (glejte poglavje 4.8).

#### *Nevroleptični maligni sindrom:*

Z antipsihotičnim zdravljenjem, vključno z zdravljenjem s kvetiapiinom, povezujejo nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.8). Klinični znaki vključujejo hipertermijo, spremembo psihičnega statusa, rigidnost mišic, avtonomno nestabilnost in zvišanje ravni kreatin-fosfokinaze. V takšnem primeru moramo zdravljenje s kvetiapiinom prekiniti in uvesti ustrezne zdravstvene ukrepe.

#### *Huda nevtropenija in agranulocitoza:*

V kliničnih preskušanih s kvetiapiinom so poročali o hudi nevtropeniji (število nevtrofilcev  $<0,5 \times 10^9/L$ ). Večina primerov hude nevtropenije se je pojavila nekaj mesecev po začetku zdravljenja s kvetiapiinom. Očitne povezave med odmerkom in pojavom nevtropenije niso opazili. Izkušnje po začetku trženja zdravila kažejo, da je bilo nekaj primerov s smrtnim izidom. Morebitni dejavniki tveganja za nevtropenijo so že obstoječe nizko število belih krvnih celic in z zdravili povzročena nevtropenija v anamnezi. Vendar pa so se nekateri primeri pojavili tudi pri bolnikih brez obstoječih dejavnikov tveganja. Pri bolnikih s številom nevtrofilcev  $<1,0 \times 10^9/L$  je treba prekiniti zdravljenje s kvetiapiinom. Potrebno je biti pozoren na znake in simptome okužbe ter spremljati število nevtrofilcev (dokler ne preseže  $1,5 \times 10^9/L$ ) (glejte poglavje 5.1).

Na nevtropenijo je treba pomisliti pri bolnikih z okužbo ali zvišano telesno temperaturo, zlasti če nimajo očitnih predispozicijskih dejavnikov. Bolnika je potrebno ustrezno klinično obravnavati. Bolnikom je potrebno svetovati, da nemudoma sporočijo, če se jim kadar koli med zdravljenjem z zdravilom Ketilept pojavijo znaki/simptomi, skladni z agranulocitozo ali okužbo (npr. zvišana telesna temperatura, šibkost, letargija ali boleče žrelo). Pri teh bolnikih je treba določiti število belih krvnih celic in absolutno število nevtrofilcev, zlasti če nimajo predispozicijskih dejavnikov.

#### *Antiholinergični (muskarinski) učinki*

Norkvetiapiin, aktivni presnovek kvetiapiina, ima zmerno do močno afiniteto za več podvrst

muskarinskih receptorjev. To prispeva k neželenim učinkom, ki odražajo antiholinergične učinke, kadar se kvetiapin uporablja v priporočenih odmerkih, kadar se uporablja sočasno z drugimi zdravili, ki imajo antiholinergične učinke, in v primeru prevelikega odmerjanja. Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo zdravila z antiholinergičnimi (muskarinskimi) učinki. Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih s trenutno diagnozo ali anamnezo zastajanja urina, klinične pomembne hipertrofije prostate, zapore črevesja ali sorodnih stanj, zvišanega znotraj očesnega tlaka ali glavkoma zaprtega zakotja (glejte poglavja 4.5, 4.8, 5.1 in 4.9).

*Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:*

Glejte tudi poglavje 4.5.

Sočasno jemanje kvetiapina z močnimi spodbujevalci jetrnih encimov, kot sta karbamazepin ali fenitoin, pomembno zmanjša koncentracijo kvetiapina v plazmi, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapiinom. Pri bolnikih, ki jemljejo spodbujevalce jetrnih encimov, se lahko zdravljenje s kvetiapiinom uvede le, če zdravnik presodi, da korist kvetiapina odtehta tveganje zaradi ukinitve spodbujevalcev jetrnih encimov. Pomembno je, da so vse spremembe spodbujevalcev jetrnih encimov postopne. Po potrebi se jih lahko nadomesti z nespodbujevalci (na primer natrijevimi valproatom).

*Telesna masa:*

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z kvetiapiinom, so poročali o povečanju telesne mase, zato jo je potrebno spremljati in ustrezno klinično obravnavati, skladno s smernicami za antipsihotike (glejte 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 katerikoli antipsihotik, vključno s kvetiapiinom, 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 urenosti glukoze. Redno je treba kontrolirati telesno maso.

*Lipidi:*

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

*Podaljšanje intervala QT*

V kliničnih preskušanjih in pri uporabi v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila (SmPC) kvetiapin ni bil povezan z vztrajnim povečanjem absolutnega intervala QT. Po začetku trženja je bilo podaljšanje intervala QT sporočeno pri terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 4.8) in pri prevelikem odmerku (glejte poglavje 4.9). Kot pri drugih antipsihotikih je tudi pri kvetiapiinu potrebna previdnost pri predpisovanju zdravila pacientom, ki imajo bolezen srca in ožilja, ali s podaljšanjem intervala QT v družinski anamnezi. Previdnost je potrebna tudi pri istočasnem predpisovanju kvetiapina z zdravili, za katere je znano, da podaljšujejo interval QT, ali nevroleptiki, zlasti pri starejših bolnikih, pri bolnikih s prirojenim sindromom podaljšane intervala QT, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca, hipokaliemijo ali hipomagnezijo (glejte poglavje 4.5).

*Kardiomiopatija in miokarditis:*

V kliničnih preskušanjih in po začetku trženja zdravila so ugotavljali kardiomiopatijo in miokarditis, a vzročne povezave s kvetiapiinom niso potrdili. Pri bolnikih s sumom kardiomiopatije in miokarditisa je treba ponovno ovrednotiti zdravljenje s kvetiapiinom.

#### *Odtegnitev:*

Po nenadni prekinitvi zdravljenja s kvetiapiinom so poročali o akutnih odtegnitvenih simptomih, kot so nespečnost, slabost, glavobol, diareja, bruhanje, omotica in razdražljivost. Zato je ob prekinitvi zdravljenja priporočljivo postopno ukinjanje, ki naj traja najmanj en ali dva tedna (glejte poglavje 4.8).

#### *Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco:*

Uporaba kvetiapina ni odobrena za zdravljenje psihoz, povezanih z demenco.

V randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanih nekaterih atipičnih antipsihotikov pri bolnikih z demenco, so opazili približno 3-kratno povečanje tveganja cerebrovaskularnih neželenih dogodkov, čeprav s kvetiapiinom niso bili zaznani. Mehanizem tega povečanega tveganja ni znan. Povečanega tveganja ni mogoče izključiti pri drugih antipsihotikih ali drugih populacijah bolnikov. Zdravljenje bolnikov z kvetiapiinom, ki so bolj nagnjeni k možganski kapi kot povprečni bolniki, mora potekati previdno.

V meta-analizi atipičnih antipsihotikov so poročali o povečanem tveganju za smrt pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, v primerjavi s placebom.

Vendar pa je bila v dveh 10 tedenskih, s placebom kontroliranih preskušanih s kvetiapiinom pri isti populaciji bolnikov (n = 710, srednja starost 83 let, razpon 56 do 99 let) pojavnost umrljivosti ob kvetiapiinu 5,5 % v primerjavi s 3,2 % ob placebu. Vzroki smrtnosti v teh preskušanih so bili različni in skladni s pričakovani za to populacijo bolnikov.

#### *Disfagija:*

Pri zdravljenju s kvetiapiinom so poročali o disfagiji (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z večjim tveganjem za aspiracijsko pljučnico je treba kvetiapin uporabljati previdno.

#### *Zaprto in črevesna obstrukcija:*

Zaprto je dejavnik tveganja za črevesno obstrukcijo. Pri uporabi kvetiapina so poročali o zaprtosti in črevesni obstrukciji (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki). To vključuje smrtne primere pri bolnikih z večjim tveganjem za črevesno obstrukcijo, vključno s tistimi, ki sočasno prejemajo več zdravil, ki zmanjšujejo motiliteto črevesa; ti bolniki lahko navajajo simptome zaprtosti ali pa ne. Bolnike s črevesno obstrukcijo/ileusom je treba obravnavati z natančnim spremljanjem in nujno oskrbo.

#### *Venska tromboembolija (VTE)*

Med zdravljenjem z antipsihotiki so poročali o pojavu venske tromboembolije (VTE). Ker so pri bolnikih, ki jih zdravimo z antipsihotiki, pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za VTE, je pred pričetkom zdravljenja s kvetiapiinom in med zdravljenjem z njim treba ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za VTE ter uvesti preventivne ukrepe.

#### *Pankreatitis:*

O pankreatitisu so poročali tako v kliničnih preskušanih kakor tudi po prihodu zdravila na trg. Dejavniki tveganja niso bili vzročno povezani v vseh poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg, vendar so bili pri mnogih bolnikih prisotni dejavniki, za katere je znano, da so povezani s pankreatitisom, kot so povečanje trigliceridov (glej poglavje 4.4), žolčni kamni in uživanje alkohola.

#### *Dodatne informacije:*

Podatki o kombinaciji kvetiapina z divalproksom ali litijem pri bolnikih z akutnimi zmernimi do hudimi maničnimi epizodami so omejeni, bolniki pa so zdravljenje s kombinacijo dobro prenašali (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatki so pokazali aditivni učinek v 3. tednu.

#### *Laktoza:*

Zdravilo Ketlept vsebuje laktozo. Bolniki z nekaterimi redkimi dednimi motnjami intolerance za galaktozo, laponsko obliko pomanjkanja laktoze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ga ne smejo jemati.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Glede na primarne učinke, ki jih ima kvetiapin na osrednji živčni sistem, ga je treba jemati previdno v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na osrednji živčni sistem, in alkoholom.

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

Presnova kvetiapina preko citokroma P450 poteka predvsem z izoencimom CYP3A4. V študiji o medsebojnem delovanju zdravil pri zdravih prostovoljcih je sočasno jemanje kvetiapina (v odmerku po 25 mg) in ketokonazola, zaviralca citokroma P450 3A4, povzročilo 5- do 8-kratno povečanje površine pod krivuljo (AUC) za kvetiapin. Na podlagi tega je sočasno jemanje kvetiapina z zaviralci citokroma CYP3A4 kontraindicirano. Prav tako ni priporočljivo uživanje soka grenivke med terapijo z kvetiapihom.

V študiji z več odmerki za ovrednotenje farmakokinetike, kjer so bolniki jemali kvetiapin pred ali med zdravljenjem s karbamazepinom (znanim spodbujevalcem jetrnih encimov), je sočasno jemanje karbamazepina signifikantno povečalo očistek kvetiapina. Povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapihu (merjeno z AUC) na povprečno 13 % izpostavljenosti kvetiapihu med monoterapijo, pri nekaterih bolnikih pa je bil učinek večji. Posledica opisanega medsebojnega delovanja je lahko manjša koncentracija v plazmi, ki lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapihom.

Sočasno jemanje kvetiapina in fenitoina (drug spodbujevalec mikrosomalnih encimov) je povečalo očistek kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki jemljejo spodbujevalce jetrnih encimov, se lahko zdravljenje s kvetiapihom uvede le, če zdravnik presodi, da korist zdravila Ketilept odtehta tveganje zaradi ukinitve spodbujevalcev jetrnih encimov. Pomembno je, da so vse spremembe spodbujevalcev jetrnih encimov postopne. Po potrebi se jih lahko nadomesti z nesodbujevalci (na primer natrijevim valproatom) (glejte tudi poglavje 4.4).

Farmakoginetika kvetiapina ni bila bistveno spremenjena ob sočasnem jemanju antidepresivov imipramina (znan kot zaviralec CYP2D6) ali fluoksetina (znan kot zaviralec CYP3A4 in CYP2D6).

Farmakokinetika kvetiapina ni bila bistveno spremenjena ob sočasnem jemanju antipsihotika risperidona ali haloperidola. Sočasna uporaba kvetiapina in tioridazina je povzročila povečanje plazemskega očistka kvetiapina za 70 %.

Farmakokinetika kvetiapina se po sočasnem jemanju s cimetidinom ni spremenila.

Farmakoginetika litija ni bila spremenjena pri sočasnem odmerjanju z kvetiapihom.

V 6-tedenski randomizirani študiji uporabe litija in kvetiapina v primerjavi s placebom in kvetiapihom pri odraslih bolnikih z akutno manijo so v skupini z dodatkom litija opažali večjo pojavnost ekstrapiramidnih povezanih dogodkov (zlasti tremorja), zaspanosti in povečanja telesne mase kot v skupini z dodatkom placeba (glejte poglavje 5.1).

Farmakokinetika natrijevega valproata in kvetiapina se med sočasnim jemanjem ni klinično pomembno spremenila. Retrospektivna študija z otroci in mladostniki, ki so jemali valproat, kvetiapin ali oboje, je pokazala večjo pogostost levkopenije in nevtropenije v skupini, ki je prejemale kombinirano zdravljenje, v primerjavi s skupinami, ki so prejemale monoterapijo.

Formalnih študij o medsebojnem delovanju s pogosto predpisovanimi zdravili za kardiovaskularne bolezni niso izvedli.

Posebna previdnost je potrebna ob sočasnem jemanju kvetiapina z zdravili, za katere je znano, da povzročajo neravnovesje elektrolitov ali podaljšujejo interval QT.



Poročali so lažno pozitivnih rezultatih pri encimsko imunskih testih za metadon in triciklične antidepresive pri bolnikih, ki so se zdravili z kvetiapiinom. Vprašljive rezultate encimsko imunskih testov je priporočeno potrditi z ustrežno kromatografsko metodo.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

###### *Prvo trimesečje*

Zmerna količina objavljenih podatkov iz izpostavljenih nosečnosti (tj. med 300-1000 izidov nosečnosti), vključno s posameznimi poročili in nekaj opazovalnimi študijami, ne kaže povečanega tveganja malformacij zaradi zdravljenja. Vendar na osnovi vseh razpoložljivih podatkov ni možen dokončen zaključek. Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov za razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Zato se kvetiapin lahko v nosečnosti uporablja, če korist opravičuje možno tveganje.

###### *Tretje trimesečje*

Za novorojenčke, ki so bili izpostavljeni antipsihotikom (vključno s kvetiapiinom) v tretjem trimesečju nosečnosti, obstaja tveganje za nastanek neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, ki se lahko razlikujejo po resnosti in trajanju. Obstajajo poročila o vznemirjenosti, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, zaspanosti, dihalni stiski, ali motnjah hranjenja. Zato je novorojenčke treba skrbno spremljati.

##### Dojenje

Na osnovi zelo majhne količine objavljenih poročil o izločanju kvetiapina v materino mleko izgleda, da izločanje kvetiapina pri terapevtskih odmerkih ni dosledno. Ker ni robustnih podatkov, je potrebna odločitev bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja s kvetiapiinom, pri kateri je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Učinki kvetiapina na plodnost pri človeku niso bili raziskani. Pri podganah so ugotovili učinke, ki so bili povezani z zvišanimi ravnmi prolaktina, čeprav ti učinki niso neposredno relevantni za človeka (glejte poglavje 5.3 Predklinični podatki).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji**

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

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki zdravil (ADR), o katerih so pri jemanju kvetiapina najpogosteje poročali ( $\geq 10\%$ ), so zaspanost, omotica, suha usta, glavobol, odtegnitveni simptomi, zvišanje koncentracije trigliceridov v serumu, zvišanje koncentracije celokupnega holesterola (predvsem LDL holesterola), znižanje koncentracije HDL holesterola, povečanje telesne mase, znižanje hemoglobina in ekstrapiramidni simptomi.

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem s kvetiapiinom, je navedena v spodnji preglednici (preglednica 1) v skladu z obliko, ki jo priporoča Council for International Organizations of Medical Sciences (delovna skupina CIOMS III, 1995).

#### **Preglednica 1 Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem s kvetiapiinom**

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ ); zelo redki ( $< 1/10,000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti glede na razpoložljive podatke).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	znižanje hemoglobina <sup>22</sup>	levkopenija <sup>1, 28</sup> , zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje števila eozinofilcev <sup>27</sup>	nevtropenija <sup>1</sup> , trombocitopenija, anemija, zmanjšanje števila trombocitov <sup>13</sup>	agranulocitoz <sup>26</sup>		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost (vključno s kožnimi alergijskimi reakcijami)		anafilaktična reakcija <sup>5</sup>	
Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija <sup>15</sup> , znižanje celokupnega T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , znižanje prostega T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , znižanje celokupnega T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , zvišanje TSH <sup>24</sup>	znižanje prostega T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , hipotiroidizem <sup>21</sup>		neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona	
Presnovne in prehranske motnje	zvišanje koncentracije trigliceridov <sup>10,30</sup> , zvišanje celokupnega holesterola (predvsem LDL holesterola) <sup>11,30</sup> , znižanje HDL holesterola <sup>17,30</sup> , povečanje telesne mase <sup>8,30</sup>	povečan apetit, zvišanje glukoze v krvi do hiperglikemičnega nivoja <sup>6, 30</sup>	hiponatriemija <sup>19</sup> , sladkorna bolezen <sup>1,5</sup> , poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni	metabolni sindrom <sup>29</sup>		
Psihiatrične motnje		nenavadne sanje in nočne more, samomoril		somnambulizem in podobne reakcije, npr. govorjenje		

		no razmišljanje in samomorilno vedenje <sup>20</sup>		med spanjem ali s spanjem povezana motnja hranjenja		
Bolezni živčevja	omotica <sup>4, 16</sup> , zaspanost <sup>2,16</sup> , headache, glavobol, ekstrapiramidni simptomi <sup>21</sup>	dizartriya	konvulzije <sup>1</sup> , sindrom nemirnih nog, zapoznela diskinezija <sup>1, 5</sup> , sinkopa <sup>4,16</sup>			
Očesne bolezni		zamegljen vid				
Srčne bolezni		tahikardija <sup>4</sup> , palpitacije <sup>2</sup> <sup>3</sup>	podaljšanje intervala QT <sup>1,12, 18</sup> bradikardija <sup>32</sup>			
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija <sup>4,16</sup>		venska tromboembolija <sup>1</sup>		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja <sup>23</sup>	rinitis			
Bolezni prebavil	suha usta	zaprtost, dispepsija, bruhanje <sup>25</sup>	disfagija <sup>7</sup>	pankreatitis <sup>1</sup> , črevesna obstrukcija/ileus		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje vrednosti serumske alanin aminotransferaze (ALT) <sup>3</sup> , zvišanje vrednosti - gama-GT <sup>3</sup>	zvišanje vrednosti serumske aspartat aminotransferaze (AST) <sup>3</sup>	zlatenica <sup>5</sup> , hepatitis		
Bolezni kože in podkožja					angioedem <sup>5</sup> , Stevens-Johnsonov sindrom <sup>5</sup>	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega					rabdomioliza	

a sistema in vezivnega tkiva						
Bolezni sečil			zastajanje urina			
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju						odtegnitveni sindrom pri novorojenčkih <sup>31</sup>
Motnje reprodukcije in dojk			spolna disfunkcija	priapizem, galaktoreja, oteklost dojk, menstrualne motnje		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	odtegnitveni sindrom <sup>1,9</sup>	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		maligni nevroleptični sindrom <sup>1</sup> , hipotermija		
Preiskave				zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi <sup>14</sup>		

(1) Glejte poglavje 4.4.

(2) Pojavi se lahko zaspanost, ponavadi v prvih dveh tednih zdravljenja, ki na splošno izgine med nadaljevanjem zdravljenja s kvetiapiinom.

(3) Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali kvetiapin, so opazili asimptomatsko povečanje (premik z normalne ravni na  $> 3 \times \text{ULN}$  kadarkoli) serumske koncentracije transaminaz (ALT, AST) ali gama-GT ( $\gamma$ -glutamilttransferaze). Te spremembe so bile največkrat reverzibilne ob nadaljevanju zdravljenja z kvetiapiinom.

(4) Kot velja za druge antipsihotike, ki zavirajo adrenergične receptorje  $\alpha_1$ , lahko kvetiapin povzroči ortostatsko hipotenzijo, ki jo spremlja omotica, tahikardija in pri nekaterih bolnikih sinkopa, zlasti v začetnem obdobju titriranja odmerka. (Glejte poglavje 4.4).

(5) Izračun pogostnosti za te neželene učinke je bil povzet samo iz podatkov po začetku trženja.

(6) Vrednost glukoze v krvi na tešče  $\geq 126 \text{ mg/dL}$  ( $\geq 7,0 \text{ mmol/L}$ ) ali vrednost glukoze v krvi, ki ni bila izmerjena na tešče  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  ( $\geq 11,1 \text{ mmol/L}$ ) najmanj v enem primeru.

(7) O pogostejših težavah pri požiranju ob jemanju kvetiapina v primerjavi s placebom so poročali samo v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.

(8) Na podlagi  $> 7 \%$  povečanja telesne mase glede na izhodišče. Pojavi se predvsem v začetnih tednih

zdravljenja pri odraslih.

(9) Naslednji odtegnitveni simptomi so bili najpogosteje opaženi pri akutnih s placebom kontroliranih, kliničnih preskušanih monoterapije, ki so ocenjevala simptome po prekinitvi zdravljenja: nespečnost, slabost, glavobol, diareja, bruhanje, omotica in razdražljivost. Pojavnost teh reakcij se je bistveno zmanjšala po 1 tednu po prekinitvi zdravljenja.

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

(11) Holesterol  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6,2064$  mmol/L) (bolniki  $\geq 18$  let) ali  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 5,172$  mmol/L) (bolniki  $< 18$  let) najmanj v enem primeru. Pri bolnikih so zelo pogosto poročali o zvišanju holesterola LDL  $\geq 30$  mg/dL ( $\geq 0,769$  mmol/L). Povprečna sprememba med bolniki s tovrstnim zvišanjem je bila 41,7 mg/dL ( $\geq 1,07$  mmol/L).

(12) Glejte besedilo spodaj.

(13) Število krvnih ploščic  $\leq 100 \times 10^9/L$  najmanj v enem primeru.

(14) Na podlagi poročil kliničnih preskušanj o neželenih dogodkih povišanje kreatin-fosfokinaze v krvi ni povezano z nevroleptičnim malignim sindromom.

(15) Ravni prolaktina (bolniki  $> 18$  let):  $> 20$   $\mu\text{g/L}$  ( $> 869,56$  pmol/L) moški;  $> 30$   $\mu\text{g/L}$  ( $> 1304,34$  pmol/L) ženske kadarkoli.

(16) Lahko povzroči padce.

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

(18) Incidenca bolnikov, ki imajo spremembo QTc z  $< 450$  milisekund na  $\geq 450$  milisekund, z  $\geq 30$  ms povečanjem. V s placebom kontroliranih preskušanih sta bili povprečna sprememba in incidenca bolnikov s spremembo QTc na klinično pomembno raven podobni med kvetiapiinom in placebom.

(19) Premik z  $> 132$  mmol/L na  $\leq 132$  mmol/L ob vsaj eni priložnosti.

(20) Med jemanjem z kvetiapina ali v kratkem času po prenehanju jemanja so poročali o primerih samomorilnih misli in samomorilnega vedenja (glej poglavji 4.4 in 5.1).

(21) Glej poglavje 5.1.

(22) Znižanje hemoglobina na  $\leq 13$  g/dL (8,07 mmol/L) pri moških,  $\leq 12$  g/dL (7,45 mmol/L) pri ženskah se je vsaj enkrat pojavilo pri 11 % bolnikov, zdravljenih z kvetiapiinom, v vseh preskušanih vključno z odprtimi študijami. Pri teh bolnikih je bilo povprečno največje znižanje hemoglobina kadarkoli  $-1,50$  g/dL.

(23) To je bilo pogosto opisano v okoliščinah s tahikardijo, omotico, ortostatsko hipotenzijo in/ali osnovno boleznijo srca oz. dihal.

(24) Na podlagi sprememb od normalne izhodiščne do potencialno klinično pomembne vrednosti kadarkoli po izhodišču v vseh preskušanih. Spremembe celokupnega T<sub>4</sub>, prostega T<sub>4</sub>, celokupnega T<sub>3</sub> in prostega T<sub>3</sub> so opredeljene kot  $< 0,8$ -kratna spodnja normalna meja (pmol/l), sprememba TSH pa kot  $> 5$  mIU/L kadarkoli.

(25) Na podlagi večje pogostnosti bruhanja pri starejših bolnikih ( $\geq 65$  let).

(26) Na podlagi spremembe števila nevtrofilcev  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  v izhodišču na  $< 0,5 \times 10^9/L$  kadarkoli med zdravljenjem in na podlagi bolnikov s hudo nevtropenijo ( $< 0,5 \times 10^9/L$ ) in okužbo med vsemi kliničnimi preskušnji kvetiapina (glejte poglavje 4.4).

(27) Na podlagi odklonov od normalnih izhodiščnih vrednosti do potencialno klinično pomembnih vrednosti kadarkoli v kliničnih preskušanjih. Premiki števila eozinofilcev so opredeljeni kot  $> 1 \times 10^9$  celic/L kadarkoli.

(28) Na podlagi odklonov od normalnih izhodiščnih vrednosti do potencialno klinično pomembnih vrednosti kadarkoli v kliničnih preskušanjih. Premiki števila belih krvnih celic so opredeljeni kot  $\leq 3 \times 10^9$  celice/L kadarkoli.

(29) Na podlagi poročil o neželenih dogodkih o presnovnem sindromu v vseh preskušanjih z kvetiapinom.

(30) Pri nekaterih bolnikih so v kliničnih študijah opazili poslabšanje več kot enega od dejavnikov presnove – telesne mase, glukoze v krvi, lipidov (glej poglavje 4.4).

(31) Glej poglavje 4.6.

(32) Lahko se pojavi v začetku ali kmalu po začetku zdravljenja in jo lahko spremljata hipotenzija in/ali sinkopa. Pogostost neželenih dogodkov temelji na podlagi poročil bradikardije in povezanih dogodkov, v vseh preskušanjih z kvetiapinom.

O primerih podaljšanja intervalov QT, ventikularni aritmiji, nenadni nepojasneni smrti, srčnem zastoj in »torsades de pointes« so ob uporabi nevroleptikov poročali in so obravnavani kot razredno specifični učinki.

#### Pediatrična populacija

Iste neželene učinke, ki so opisani zgoraj za odrasle, je treba upoštevati pri zdravljenju otrok in mladostnikov. V naslednjem seznamu so povzeti neželeni učinki, ki se pogosteje pojavljajo pri otrocih in mladostnikih (10–17 let) kot pri odraslih ali neželeni učinki, ki jih pri odrasli populaciji niso zaznali.

#### **Preglednica 2 Neželeni učinki, povezani s kvetiapinom, ki se pri otrocih in mladostnikih pojavljajo z večjo pogostostjo kot v odrasli populaciji, ali neželeni učinki zdravila, ki jih pri odrasli populaciji niso zaznali**

Pogostosti neželenih dogodkov so razvrščene po naslednjem postopku: 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 ( $< 1/10,000$ ).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni endokrinega sistema	zvišanje prolaktina <sup>1</sup>	
Presnovne in prehranske motnje	večji apetit	
Bolezni živčevja	ekstrapiramidni simptomi <sup>3,4</sup>	sinkopa
Žilne bolezni	zvišanje krvnega tlaka <sup>2</sup>	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinitis
Bolezni prebavil	bruhanje	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		razdražljivost <sup>3</sup>

(1) Ravni prolaktina (bolniki  $> 18$  let):  $> 20 \mu\text{g/L}$  ( $> 869,56 \text{ pmol/L}$ ) fantje;  $> 26 \mu\text{g/L}$

(> 1130,428 pmol/L) dekleta kadarkoli. Pri manj kot 1 % bolnikov je prišlo do zvišanja ravni prolaktina > 100 µg/L.

(2) Na podlagi sprememb nad klinično pomembnimi mejnimi vrednostmi (povzete po kriteriju Nacionalnega inštituta za zdravje) ali zvišanj > 20 mm Hg za sistolični ali > 10 mm Hg za diastolični krvni tlak kadarkoli v dveh akutnih (3-6 tednov) s placebom kontroliranih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih.

(3) Opomba: Pogostost je enaka kot pri odraslih, vendar pa so lahko klinične posledice za otroke in mladostnike drugačne kot za odrasle.

(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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

#### Simptomi

Na splošno so bili opisani znaki in simptomi posledica stopnjevanja znanih farmakoloških učinkov zdravilne učinkovine, tj. zaspanost in sedacija, tahikardija, hipotenzija in antiholinergični učinki. Preveliko odmerjanje lahko privede do podaljšanja intervala QT, konvulzij, statusa epilepticusa, rabdomiolize, respiratorne depresije, zastajanja urina, zmedenosti, delirija in / ali vznemirjenosti, kome in smrti. Bolniki z že obstoječo resno kardiovaskularno boleznijo so izpostavljeni večji nevarnosti učinkom jemanja prevelikega odmerka. (Glejte poglavje 4.4, Orostatska hipotenzija).

#### Ravnanje v primeru prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota za kvetiapin ni. Pri bolnikih s hudimi znaki zastrupitve je treba vedno upoštevati možnost, da so vzeli več zdravil hkrati. Priporočeni so ukrepi intenzivne nege, vključno z vzpostavitvijo in vzdrževanjem prehodnih dihalnih poti, zagotavljanjem ustrezne nasičenosti s kisikom in ventilacije ter spremljanjem in podporo kardiovaskularnega sistema.

Glede na objavljeno literaturo se lahko bolnike z delirijem in vznemirjenostjo in jasnim antiholinergičnim sindromom zdravi s fizostigminom, 1-2 mg (pod stalnim spremljanjem EKG). To zaradi potencialno negativnega vpliva fizostigmina na srčno prevodnost ni priporočeno kot običajno zdravljenje. Fizostigmin se lahko uporabi, če ni nobenih motenj na EKG. Fizostigmina ne smete uporabiti v primeru aritmij, katere koli stopnje srčnega bloka ali razširitve QRS.

Čeprav možnosti preprečevanja absorpcije prevelikega odmerka ni niso preučili, pride pri hudi zastrupitvi v poštev tudi izpiranje želodca, če ga je možno opraviti v roku ene ure od zaužitja. Treba je razmisliti o uporabi aktivnega oglja.

V primeru prevelikega odmerjanja kvetiapina je treba refraktarno hipotenzijo obravnavati z ustreznimi ukrepi, kot so intravenske tekočine in/ali simpatikomimetiki. Adrenalinu in dopaminu se je treba izogibati, saj lahko beta stimulacija v primeru alfa blokade, ki jo povzroči kvetiapin, poslabša hipotenzijo.

S strogim zdravniškim nadzorom in spremljanjem je treba nadaljevati, vse dokler bolnik ne okreva.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, antipsihotiki, diazepini, oksazepini, tiazepini in oksepi  
Oznaka ATC: N05A H04

### **Mehanizem delovanja**

Kvetiapin je atipičen antipsihotik. Kvetiapin in aktivni plazemski presnovek pri človeku, norkvetiapin, vzajemno delujeta na širok spekter nevrottransmiterskih receptorjev. Kvetiapin in norkvetiapin kažeta afiniteto za možganske serotoninergične (5HT<sub>2</sub>) in dopaminske D<sub>1</sub> in D<sub>2</sub> receptorje. Domnevno ta kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje in večja selektivnost za receptorje 5HT<sub>2</sub> v primerjavi z receptorji D<sub>2</sub> prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim kvetiapina in k njegovem manjšem potencialu za povzročitev ekstrapiramidnih neželenih učinkov (EPS) v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Kvetiapin in norkvetiapin nimata pomembne afinitete za benzodiazepinske receptorje, ampak veliko afiniteto za histaminske in adrenergične receptorje alfa<sub>1</sub> in zmerno afiniteto za adrenergične receptorje alfa<sub>2</sub>. Kvetiapin ima tudi nizko afiniteto oziroma nima afinitete za muskarinske receptorje, medtem ko ima norkvetiapin zmerno do veliko afiniteto za več muskarinskih receptorjev, kar lahko pojasni antiholinergične (muskarinske) učinke. Norkvetiapin zavira prenašalce norepinefrina (NET) in delno agonistično deluje na mesta 5HT<sub>1A</sub>, kar morda prispeva k terapevtski učinkovitosti kvetiapina kot antidepresiva.

### **Farmakodinamični učinki**

Učinek kvetiapina so dokazali s testi antipsihotičnega delovanja, kot je pogojeno izogibanje. Poleg tega zavira delovanje dopaminskih receptorjev, izmerjeno vedenjsko ali elektro-fiziološko, in zvišuje koncentracije dopaminskih presnovkov, ki predstavljajo nevrokemično merilo zaviranja receptorja D<sub>2</sub>.

V predkliničnih preskušanjih, kjer so napovedovali EPS, se je kvetiapin razlikoval od tipičnih antipsihotikov in ima atipični profil. Kvetiapin po kronični uporabi ne povzroči supersenzitivnosti dopaminskih receptorjev D<sub>2</sub>. Ob odmerkih, ki učinkovito blokirajo dopaminske receptorje D<sub>2</sub>, povzroči kvetiapin le šibko katalepsijo. Kvetiapin je selektiven za limbični sistem; to se kaže s tem, da po kronični uporabi povzroča depolarizacijsko blokado mezolimbičnih, ne pa tudi nigrostriatnih nevronov, ki vsebujejo dopamin. Pri akutni in kronični uporabi ima kvetiapin minimalen učinek na pojav distonije pri opicah Cebus, tako senzibiliziranih s haloperidonom kot pri tistih, ki niso prejemale zdravila (glejte poglavje 4.8).

### **Klinična učinkovitost**

#### *Shizofrenija*

V treh s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo pri različnih odmerkih kvetiapina niso zaznali razlik med skupino, ki je jemala kvetiapin in skupino, ki je jemala placebo, glede pojavnosti EPS ali sočasne uporabi antiholinergikov. V s placebom nadzorovanem preskušanju z ustaljenimi odmerki kvetiapina v območju od 75 do 750 mg/dan niso dokazali povečanja EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov. Dolgoročna učinkovitost kvetiapina pri preprečevanju recidivov shizofrenije ni bila preverjena v slepih kliničnih preskušanjih. V odprtih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo je kvetiapin pri bolnikih, ki so pokazali odziv na začetno zdravljenje, učinkovito ohranjal klinično izboljšanje med nadaljevanjem zdravljenja, kar kaže na določeno dolgoročno učinkovitost.

#### *Bipolarna motnja*

V štirih s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih za ovrednotenje odmerkov kvetiapina do 800 mg/dan za zdravljenje zmernih do hudih epizod manije, dveh z uporabo kvetiapina kot samostojnega zdravila in dveh z uporabo kombiniranega zdravljenja z litijem ali divalproksom, niso zaznali razlike med skupino, ki je prejela kvetiapin in skupino, ki je prejela placebo, glede pojavnosti EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov.

Pri zdravljenju bolnikov z zmernimi ali hudimi maničnimi epizodami je bil kvetiapin, uporabljen v monoterapiji, v dveh kliničnih preskušanjih učinkovitejši od placeba po 3 in 12 tednih zdravljenja. Na



voljo pa ni rezultatov dolgotrajnega spremljanja učinkovitosti kvetiapina pri preprečevanju poznejših maničnih ali depresivnih epizod. O sočasnem jemanju kvetiapina in divalproeksa ali litija pri zdravljenju akutnih zmernih ali hudih maničnih epizod po 3 ali 6 tednih je na voljo le malo podatkov, a so bolniki kombinirano zdravljenje dobro prenašali. Rezultati teh študij so v 3. tednu zdravljenja pokazali aditivni učinek zdravil. Druga študija pa ni pokazala aditivnega učinka v 6. tednu zdravljenja.

V zadnjem tednu je srednja mediana velikost odmerka kvetiapina pri bolnikih, ki so se na zdravljenje odzivali, znašala približno 600 mg/dan in približno 85 % bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, je prejelo odmerke od 400 do 800 mg/dan.

V štirih 8-tedenskih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z zmernimi do hudimi depresivnimi epizodami, povezanimi z bipolarno motnjo I ali II, je bil kvetiapin v odmerkih po 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. Velikost učinka se ni razlikovala med bolniki, ki so dobivali 300 mg kvetiapina, in tistimi, ki so dobivali 600 mg.

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

V dveh študijah preprečevanja ponovitve bolezni, ki sta ocenjevali učinek kvetiapina v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi in mešanimi epizodami, se je kombinacija s kvetiapiinom izkazala za učinkovitejšo glede na monoterapijo s stabilizatorji razpoloženja, saj je bil čas do katerega koli dogodka motnje razpoloženja (maničnega, mešanega ali depresivnega) daljši. Bolniki so kvetiapin jemali dvakrat na dan, skupno 400 mg do 800 mg na dan, v kombinaciji z zdravljenjem z litijem ali valproatom.

V 6-tedenski randomizirani študiji litija in kvetiapina v primerjavi s placebom in kvetiapiinom, pri odraslih bolnikih z akutno manijo, je bila razlika v povprečnem izboljšanju po lestvici YMRS med skupino z dodatkom litija in skupino z dodatkom placeba 2,8 točke, razlika v odstotku odzivnih bolnikov (odzivnost je bila opredeljena kot 50-odstotno izboljšanje v primerjavi z izhodiščnim YMRS) pa je bila 11 % (79 % v skupini z dodatkom litija in 68 % v skupini z dodatkom placeba).

V eni dolgotrajni študiji (do 2 leti zdravljenja), ki je ocenjevala preprečevanje ponovitve bolezni pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi razpoloženskimi epizodami, se je kvetiapin izkazal za učinkovitejšega v primerjavi s placebom pri podaljšanju časa do ponovitve katerega koli dogodka motnje razpoloženja (maničnega, mešanega ali depresivnega) pri bolnikih z bipolarno motnjo I. Število bolnikov z dogodki motnje razpoloženja je bilo 91 (22,5 %) v skupini s kvetiapiinom, 208 (51,5 %), v skupini s placebom in 95 (26,1 %) v z litijem tretirani skupini. Pri bolnikih, ki so se odzvali na kvetiapin, rezultati primerjave nadaljevalnega zdravljenja s kvetiapiinom in prehoda na litij kažejo, da prehod na litij ni povezan s podaljšanjem časa do naslednjega recidiva motnje razpoloženja.

Klinična preskušanja so dokazala, da je kvetiapin učinkovit pri zdravljenju shizofrenije in manije, če ga bolnik jemlje dvakrat na dan, čeprav ima kvetiapin farmakokinetično razpolovno dobo približno 7 ur. Ta rezultat dodatno podpirajo podatki študije s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), ki kaže, da je kvetiapin vezan na receptorje 5HT<sub>2</sub> in D<sub>2</sub> do 12 ur. Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 800 mg/dan, nista bila ocenjena.

## **Klinična varnost**

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov podobna kot pri placebu (shizofrenija: 7,8 % za kvetiapin in 8,0 % pri placebu; bipolarna manija: 11,2 % za kvetiapin in 11,4 % pri placebu). 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 8,9 % za kvetiapin, v primerjavi z 3,8 % pri placebu. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih monoterapije pri MDD je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina 5,4 % in med uporabo placeba 3,2 %. V kratkotrajnem, s placebom kontroliranim kliničnem preskušanju monoterapije pri starejših bolnikih z MDD je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina 9,0 % in med uporabo placeba 2,3 %. Incidenca posameznih neželenih dogodkov pri bipolarni depresiji in MDD, (npr. akatizija, ekstrapiramidne motnje, tremor, diskinezija, distonija, nemir, mišične kontrakcije, psihomotorična hiperaktivnost in mišična togost) ni presežala 4 % v nobeni od skupin.

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih študijah (od 3 do 8 tednov) s stalnim odmerkom (od 50 mg/d do 800 mg/d), se je telesna masa pri bolnikih, zdravljenih z kvetiapinom v povprečju povečala od 0,8 kg pri dnevnem odmerku 50 mg, do 1,4 kg pri dnevnem odmerku 600 mg (z manjšim povečanjem pri dnevnem odmerku 800 mg), v primerjavi z 0,2 kg pri s placebom zdravljenih bolnikih. Odstotek s kvetiapinom zdravljenih bolnikov, ki so pridobili  $\geq 7$  % telesne mase se je gibal od 5,3 % pri dnevnem odmerku 50 mg, do 15,5 % pri dnevnem odmerku 400 mg (z manjšim povečanjem pri dnevnih odmerkih 600 in 800 mg), v primerjavi s 3,7 % pri s placebom zdravljenih bolnikih.

6-tedenska randomizirana študija litija in kvetiapina v primerjavi s placebom in kvetiapinom pri odraslih bolnikih z akutno manijo je pokazala več neželenih učinkov s kombinacijo kvetiapina in litija (63 % v primerjavi z 48 % s kvetiapinom v kombinaciji s placebom). Rezultati o varnosti so pokazali večjo incidenco ekstrapiramidnih simptomov v skupini z dodatkom litija (16,8 %) kot v skupini z dodatkom placeba (6,6 %); večinoma je šlo za tremor - opažali so ga pri 15,6 % bolnikov v skupini z dodatkom litija in pri 4,9 % bolnikov v skupini z dodatkom placeba. Incidenca zaspanosti je bila večja v skupini, ki je prejela kvetiapin z dodatkom litija (12,7 %) kot v skupini, ki je prejela kvetiapin z dodatkom placeba (5,5 %). Poleg tega je bil ob koncu zdravljenja delež povečanja telesne mase ( $\geq 7$  %) v skupini z dodatkom litija večji (8,0 %) kot v skupini z dodatkom placeba (4,7 %).

Dolgotrajnejša preskušanja za preprečevanje ponovitev so imela odprto obdobje (ki je trajalo od 4 do 36 tednov); med odprtim obdobjem so bolniki prejeli kvetiapin, temu je sledilo randomizirano odtegnitveno obdobje, v katerem so bolnike randomizirali na kvetiapin ali placebo. Pri bolnikih, ki so bili randomizirani v skupino s kvetiapinom, je bilo povprečno povečanje telesne mase v odprtem obdobju 2,56 kg, do 48. tedna v randomiziranem obdobju pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 3,22 kg v primerjavi z odprtim obdobjem. Pri bolnikih, ki so bili randomizirani v skupino s placebom, je bilo povprečno povečanje telesne mase v odprtem obdobju 2,39 kg, do 48. tedna v randomiziranem obdobju pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 0,89 kg v primerjavi z odprtim obdobjem.

V s placebom kontroliranih študijah pri starejših bolnikih s psihozo, ki je povezana z demenco, incidenca cerebrovaskularnih neželenih dogodkov na 100 bolnikov-let pri bolnikih, zdravljenih z kvetiapinom, ni bila višja kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

V vseh kratkotrajnih s placebom kontroliranih preskušanjih monoterapije pri bolnikih z izhodišnim številom nevtrofilcev  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , je incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev na  $< 1,5 \times 10^9/L$  znašala 1,9 % pri bolnikih, zdravljenih z kvetiapinom, v primerjavi z 1,5 % pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Incidenca sprememb na  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$  je bila enaka (0,2 %) pri bolnikih, zdravljenih z kvetiapinom, kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo. V vseh kliničnih preskušanjih (s placebom nadzorovanih, odprtih, s primerjalno učinkovino) pri bolnikih z izhodišnim številom nevtrofilcev  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , je incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev na  $< 1,5 \times 10^9/L$  znašala 2,9 %, incidenca spremembe na  $< 0,5 \times 10^9/L$  pa 0,21 % bolnikov, zdravljenih z kvetiapinom.

Zdravljenje s kvetiapinom je bilo povezano z od odmerka odvisnim znižanjem koncentracije ščitničnih hormonov. Incidenca sprememb TSH je bila 3,2 % za kvetiapin v primerjavi z 2,7 % pri placebu. Incidenca recipročnih, potencialno klinično pomembnih sprememb  $T_3$  ali  $T_4$  in TSH je bila v teh

preskušanih majhna in opažene spremembe koncentracije ščitničnih hormonov niso bile povezane s klinično simptomatskim hipotiroidizmom.

Znižanje skupnega in prostega T<sub>4</sub> je bilo največje v prvih šestih tednih zdravljenja z kvetiapiinom, brez nadaljnega zmanjšanja med dolgotrajnim zdravljenjem. V približno 2/3 vseh primerov je učinek na celotni in prosti T<sub>4</sub> po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom izginil, ne glede na trajanje zdravljenja.

#### *Siva mrena/zamotnitev očesne leče*

V kliničnem preskušanju za oceno kataraktogenega potenciala kvetiapina (200-800 mg/dan) v primerjavi z risperidonom (2-8 mg/dan) pri bolnikih s shizofrenijo ali shizofrenimi motnjami, odstotek bolnikov s povečano stopnjo motnosti očesne leče ni bil višji pri bolnikih, zdravljenih z kvetiapiinom (4 %), v primerjavi z bolniki, zdravljeni z risperidonom (10 %), pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni zdravlilu vsaj 21 mesecev.

## **Pediatrična populacija**

### Klinična učinkovitost

Učinkovitost in varnost kvetiapina so raziskovali v 3-tedenski s placebom kontrolirani študiji za zdravljenje manije (n = 284 bolnikov iz ZDA, starih od 10 do 17 let). Približno 45 % bolnikov je imelo dodatno diagnosticirano ADHD. Poleg tega je bila opravljena 6-tedenska s placebom kontrolirana študija za zdravljenje shizofrenije (n= 222 bolnikov, starih od 13 do 17 let). Iz obeh študij so bili izvzeti bolniki, pri katerih je bilo znano, da se ne odzivajo na kvetiapin. Zdravljenje s kvetiapiinom se je začelo z odmerkom 50 mg/dan in se je 2. dan povečalo na 100 mg/dan; nato so odmere titrirali do ciljnega odmerka (za manijo 400–600 mg/dan; za shizofrenijo 400–800 mg/dan) s koraki po 100 mg/dan, zdravilo so dajali dvakrat ali trikrat na dan.

V študiji, ki je preučevala zdravljenje 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 odmerek kvetiapina 600 mg/dan. Deleži odzivnih bolnikov (izboljšanje YMRS  $\geq$  50 %) so bili 64 % za odmerek kvetiapina 400 mg/dan, 58 % za odmerek kvetiapina 600 mg/dan in 37 % za placebo.

V študiji, ki je preučevala zdravljenje shizofrenije je bila razlika v povprečni spremembi po metodi najmanjših kvadratov celotnega seštevka PANSS v primerjavi z izhodiščem (učinkovina minus placebo) - 8,16 za odmerek kvetiapina 400 mg/dan in - 9,29 za odmerek kvetiapina 800 mg/dan. Tako nižji odmerek (400 mg/dan) kot tudi višji odmerek (800 mg/dan) kvetiapina nista bila učinkovitejša od placeba, kar zadeva odstotek bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje; odziv je bil opredeljen kot  $\geq$  30 % znižanje celotnega seštevka PANSS v primerjavi z izhodiščem. Tako pri maniji kot pri shizofreniji so višji odmerki dosegli številsko manjše deleže odziva.

Tretje kratkotrajno, s placebom kontrolirano preskušanje monoterapije s kvetiapiinom pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) z bipolarno depresijo ni dokazalo učinkovitosti.

O vzdrževanju učinka ali preprečevanju ponovitve bolezni v tej starostni skupini ni podatkov.

### Klinična varnost

V kratkotrajnih pediatričnih preskušanih s kvetiapiinom, opisanih zgoraj, so bili deleži EPS v preskušanju pri shizofreniji v kraku z učinkovino 12,9 % in v kraku s placebom 5,3 %, v preskušanju pri bipolarni maniji 3,6 % (učinkovina) in 1,1 % (placebo) ter v preskušanju pri bipolarni depresiji 1,1 % (učinkovina) in 0 % (placebo). Delež povečanja telesne mase za  $\geq$  7 % od izhodiščne je bil v preskušanih pri shizofreniji in bipolarni maniji v kraku z učinkovino 17 % in v kraku s placebom 2,5 %, v preskušanju pri bipolarni depresiji pa 13,7 % (učinkovina) in 6,8 % (placebo). Delež s samomorom povezanih dogodkov je bil v preskušanju pri shizofreniji v kraku z učinkovino 1,4 % in v kraku s placebom 1,3 %, v preskušanju pri bipolarni maniji 1,0 % (učinkovina) in 0 % (placebo) in v preskušanju pri bipolarni depresiji 1,1 % (učinkovina) in 0 % (placebo). V fazi podaljšane spremljanja po zdravljenju v preskušanju pri bipolarni depresiji so zabeležili dva dodatna s samomorom povezana dogodka pri dveh bolnikih; eden od obeh bolnikov je 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 je bilo opisano zvišanje krvnega tlaka; večji apetit, ekstrapiramidni simptomi in zvišanje prolaktina v serumu pa so bili pri otrocih in mladostnikih opisani pogosteje kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Kar zadeva povečanje telesne mase, je bilo v ob korekciji za normalno rast v daljšem obdobju kot kriterij klinično pomembne spremembe uporabljeno povečanje za vsaj 0,5 standardnega odklona od izhodiščnega indeksa telesne mase (ITM); 18,3 % bolnikov, ki so prejeli kvetiapin najmanj 26 tednov, je izpolnilo ta kriterij.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Kvetiapin se po peroralni uporabi dobro absorbira in obsežno presnavlja. Jemanje hkrati s hrano ne vpliva signifikantno na biološko uporabnost kvetiapina. Molarina plazemska koncentracija aktivnega presnovka norkvetiapina v stanju dinamičnega ravnovesja predstavlja ob svojem vrhu 35 % koncentracije, ugotovljene za kvetiapin. Farmakokinetika kvetiapina in norkvetiapina je v odobrenem razponu odmerkov linearna.

### Porazdelitev

Približno 83 % kvetiapina se veže na beljakovine v plazmi.

### Biotransformacija

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih. Po vnosu radioaktivno označenega kvetiapina predstavlja delež nespremenjene spojine v seču ali blatu manj kot 5 %.

Raziskave *in vitro* so pokazale, da je CYP3A4 poglavitni izoenzim, odgovoren za presnovo kvetiapina preko citokroma P450. Norkvetiapin se primarno tvori in izloča prek CYP3A4.

Približno 73 % radioaktivnosti se izloči v seču, 21 % pa v blatu.

Kvetiapin in več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapinom) *in vitro* rahlo zavirajo delovanje encimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4 humanega citokroma P450. *In vitro* je bilo zaviranje CYP opaženo le v koncentracijah, ki so približno 5- do 50-krat višje od koncentracij pri človeku, če je zdravilo uporabljeno v odmerkih od 300 do 800 mg/dan. Glede na takšne rezultate *in vitro* ni verjetno, da bi sočasno uživanje kvetiapina z drugimi zdravili povzročilo klinično pomembno zaviranje presnove drugih zdravil preko citokroma P450.

Iz študij na živalih se zdi, da lahko kvetiapin povzroči indukcijo encimov citokroma P450. Toda v specifični študiji interakcij pri psihotičnih bolnikih po odmerjanju kvetiapina niso opazili povečanja aktivnosti citokroma P450.

### Izločanje

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

### Posebne skupine bolnikov

#### *Spol*

Kinetika kvetiapina se ne razlikuje med moškimi in ženskami.

#### *Starejši bolniki*

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

#### *Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic*

Povprečni plazemski očistek kvetiapina se je pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zmanjšal za približno 25 %, vendar so bile posamezne vrednosti očistkov znotraj območja, ki velja za zdrave osebe.

#### *Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter*

Povprečni plazemski očistek kvetiapina se pri osebah z znano okvaro jeter (ciroza jeter zaradi alkohola) zmanjša za približno 25 %. Ker se kvetiapin v glavnem presnavlja v jetrih, se pri osebah z okvaro jeter pričakujejo povišane plazemske koncentracije. Pri teh bolnikih bo morda potrebno prilagoditi odmerek (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. Za odmerek normalizirana koncentracija matične spojine, kvetiapina, je bila v stanju dinamičnega ravnovesja pri otrocih in mladostnikih (10–17 let) 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 (10–12 let) višji kot pri odraslih (AUC približno 62 %,  $C_{max}$  približno 49 %), prav tako tudi pri mladostnikih (13–17 let) (AUC približno 28 %,  $C_{max}$  približno 14 %).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V seriji študij o genotoksičnosti *in vitro* ter *in vivo* niso zasledili dokazov genotoksičnosti. Pri laboratorijskih živalih ob klinično pomembni ravni izpostavljenosti opazili naslednje relevantne odklone, ki pa jih dolgoročne klinične raziskave še niso potrdile.

Pri podganah so opazili odlaganje pigmenta v ščitnici, pri javanskih makakih hipertrofijo folikularnih celic ščitnice, zmanjšanje plazemske koncentracije trijodtironina, zmanjšanje koncentracije hemoglobina in zmanjšanje števila eritrocitov ter levkocitov, pri psih pa motnost očesne leče in sivo mreno (za sivo mreno/zamotnitev očesne leče glejte poglavje 5.1).

V študiji embrio-fetalne toksičnosti pri kuncih so ugotovili večjo pojavnost 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 nekoliko večja kot pri človeku ob največjem terapevtskem odmerku. Pomen tega izsledka za človeka ni znan.

V študiji plodnosti pri podganah so opažali 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**

#### *Ketilept 25 mg filmsko obložene tablete*

Jedro:

magnezijev stearat

brezvodni koloidni silicijev dioksid

povidon K-90

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

laktoza monohidrat (4,00 mg)

mikrokristalna celuloza

Obloga: Opadry II 33G28523 beli (triacetin, makrolog 3350, laktoza monohidrat, titanov dioksid (E171), hipromeloza)

*Ketilept 100 mg filmsko obložene tablete*

Jedro:

magnezijev stearat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
povidon K-90  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
laktoza monohidrat (16,0 mg)  
mikrokristalna celuloza

Obloga: Opadry II 33G28523 beli (triacetin, makrolog 3350, laktoza monohidrat, titanov dioksid (E171), hipromeloza)

*Ketilept 150 mg filmsko obložene tablete*

Jedro:

magnezijev stearat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
povidon K-90  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
laktoza monohidrat (24,0 mg)  
mikrokristalna celuloza

Obloga:

Opadry II 33G28523 beli (triacetin, makrolog 3350, laktoza monohidrat, titanov dioksid (E171), hipromeloza)

Opadry II 33G24283 rožnati (rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), triacetin, makrolog 3350, laktoza monohidrat, titanov dioksid (E171), hipromeloza)

*Ketilept 200 mg filmsko obložene tablete*

Jedro:

magnezijev stearat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
povidon K-90  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
laktoza monohidrat (32,0 mg)  
mikrokristalna celuloza

Obloga:

Opadry II 33G28523 beli (triacetin, makrolog 3350, laktoza monohidrat, titanov dioksid (E171), hipromeloza)

Opadry II 33G24283 rožnati (rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), triacetin, makrolog 3350, laktoza monohidrat, titanov dioksid (E171), hipromeloza)

*Ketilept 300 mg filmsko obložene tablete*

Jedro:

magnezijev stearat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
povidon K-90  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
laktoza monohidrat (48,0 mg)  
mikrokristalna celuloza

Obloga:

Opadry II 33G28523 beli (triacetin, makrolog 3350, laktoza monohidrat, titanov dioksid (E171), hipromeloza)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Ketilept 25 mg filmsko obložene tablete – 30 ali 60 filmsko obloženih tablet v brezbarvnem prosojnem pretisnem omotu iz PVC/PVdC//Al folije ali v steklenički iz rjavega stekla (tip III), zaprti s polietilensko zaporko, v kartonasti škatli.

Ketilept 100 mg filmsko obložene tablete – 30 ali 60 filmsko obloženih tablet v brezbarvnem prosojnem pretisnem omotu iz PVC/PVdC//Al folije ali v steklenički iz rjavega stekla (tip III), zaprti s polietilensko zaporko, v kartonasti škatli.

Ketilept 150 mg filmsko obložene tablete – 30 ali 60 filmsko obloženih tablet v brezbarvnem prosojnem pretisnem omotu iz PVC/PVdC//Al folije ali v steklenički iz rjavega stekla (tip III), zaprti s polietilensko zaporko, v kartonasti škatli.

Ketilept 200 mg filmsko obložene tablete – 30 ali 60 filmsko obloženih tablet v brezbarvnem prosojnem pretisnem omotu iz PVC/PVdC//Al folije ali v steklenički iz rjavega stekla (tip III), zaprti s polietilensko zaporko, v kartonasti škatli.

Ketilept 300 mg filmsko obložene tablete – 30 ali 60 filmsko obloženih tablet v brezbarvnem prosojnem pretisnem omotu iz PVC/PVdC//Al folije ali v steklenički iz rjavega stekla (tip III), zaprti s polietilensko zaporko, v kartonasti škatli.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Izdaja zdravila je le na recept, diagnozo mora potrditi zdravnik specialist ali bolnišnica, bolnik mora biti pod stalnim nadzorom zdravnika specialista.

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **EGIS Pharmaceuticals PLC**

1106 Budimpešta,  
Keresztúri út 30-38  
Madžarska

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET**

H/08/00839/001-020

**9. DATUM PRVE PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 16.09.2008.

Datum zadnjega podaljšanja: 10.02.2012.

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

08.07.2015