

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Kvelux 100 mg filmsko obložene tablete

Kvelux 200 mg filmsko obložene tablete

Kvelux 300 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

*Kvelux 100 mg filmsko obložene tablete*

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

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 21,7 mg laktoze (v obliki monohidrata).

*Kvelux 200 mg filmsko obložene tablete*

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

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 43,4 mg laktoze (v obliki monohidrata).

*Kvelux 300 mg filmsko obložene tablete*

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

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 65,2 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

*100 mg filmsko obložene tablete:*

Rumene, okrogle (s približnim premerom 8,8 mm) filmsko obložene tablete, z razdelilno zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na štiri enake odmerke.

*200 mg filmsko obložene tablete:*

Bele, okrogle (s približnim premerom 11,5 mm) filmsko obložene tablete, z razdelilno zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na štiri enake odmerke.

*300 mg filmsko obložene tablete:*

Bele, ovalne (približne dolžine 18 mm in širine 8,8 mm) filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na obeh straneh.

Tableta se lahko deli na dva enaka odmerka.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kvelux je indicirano za zdravljenje:

- shizofrenije

- bipolarne motnje:
  - zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji.
  - zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji.
  - preprečevanje ponavljanja epizod manije ali depresije pri bolnikih z bipolarno motnjo, ki so se v preteklosti odzvali na zdravljenje s kvetiapiinom.

## 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:*

Za zdravljenje shizofrenije se zdravilo Kvelux odmerja dvakrat na dan. Celotni dnevni odmerki za prve štiri dni zdravljenja znašajo: 1. dan 50 mg, 2. dan 100 mg, 3. dan 200 mg in 4. dan 300 mg. Od 4. dneva dalje je treba odmerek titrirati, da dosežemo učinkovit odmerek, ki je običajno 300 do 450 mg na dan. Odvisno od posameznikovega kliničnega odziva na zdravljenje in prenašanja zdravila se lahko odmerek prilagodi v območju od 150 do 750 mg na dan.

##### *Za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji:*

Za zdravljenje maničnih epizod pri bipolarni motnji se zdravilo Kvelux odmerja dvakrat na dan. Celotni dnevni odmerki za prve štiri dni zdravljenja znašajo: 1. dan 100 mg, 2. dan 200 mg, 3. dan 300 mg in 4. dan 400 mg. Nadaljnje prilagajanje odmerka do 800 mg na dan do 6. dneva mora biti postopno, povečanje odmerka pa naj ne bo večje od 200 mg na dan. Odvisno od posameznikovega kliničnega odziva na zdravljenje in prenašanja zdravila se lahko odmerek prilagodi v območju od 200 do 800 mg na dan. Običajni učinkoviti odmerek je med 400 in 800 mg na dan.

##### *Za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji:*

Zdravilo Kvelux se odmerja enkrat na dan pred spanjem. Celotni dnevni odmerki za prve štiri dni zdravljenja znašajo: 1. dan 50 mg, 2. dan 100 mg, 3. dan 200 mg in 4. dan 300 mg. Priporočeni dnevni odmerek je 300 mg.

V kliničnih preskušanjih ni bila ugotovljena nikakršna dodatna korist pri skupini, ki je prejela 600 mg odmerek, v primerjavi s skupino s 300 mg odmerkom (glejte poglavje 5.1). Posameznim bolnikom lahko koristi 600 mg odmerek. Odmere nad 300 mg mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bipolarne motnje. Pri posameznih bolnikih, če se pojavi toleranca, so v kliničnih preskušanjih ugotovili, da je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka na minimalno 200 mg.

##### *Za preprečevanje ponovitve pri bipolarni motnji:*

Za preprečevanje ponovitve maničnih, mešanih ali depresivnih epizod pri bipolarni motnji morajo bolniki, ki so se pri akutnem zdravljenju bipolarne motnje odzvali na kvetiapin, zdravljenje nadaljevati z enakim odmerkom. Odmerek je mogoče prilagoditi glede na kliničen odziv in glede na prenašanje zdravljenja posameznega bolnika v razponu od 300 do 800 mg kvetiapina na dan, uporabljenega dvakrat dnevno. Pomembno je, da se za vzdrževalno zdravljenje uporablja najmanjši učinkoviti odmerek.

#### Starejši bolniki

Kot druge antipsihotike moramo tudi zdravilo Kvelux pri starejših uporabljati previdno, zlasti v začetnem obdobju zdravljenja. Odvisno od posameznikovega kliničnega odziva na zdravljenje in prenašanja zdravila bo morda treba odmerek titrirati počasneje in določiti nižji dnevni terapevtski odmerek kot pri mlajših bolnikih. Pri starejših se je v primerjavi z mlajšimi bolniki povprečni plazemski očistek kvetiapina zmanjšal za 30 do 50 %.

Pri bolnikih, starejših od 65 let, ki so imeli epizode depresije v okviru bipolarne motnje, učinkovitost in varnost zdravljenja nista bili ovrednoteni.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno.

### Okvara jeter

Kvetiapin se v velikem obsegu presnavlja v jetrih, zato je treba zdravilo Kvelux pri bolnikih z znano okvaro jeter uporabljati previdno, posebej v začetnem obdobju zdravljenja. Bolniki z znano okvaro jeter naj zdravljenje začnejo z odmerkom 25 mg na dan. Odvisno od posameznikovega kliničnega odziva in prenašanja zdravila je treba odmerek povečevati v korakih po 25 do 50 mg na dan, dokler ni dosežen učinkovit odmerek.

### Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov pri tej skupini zdravila Kvelux ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Na voljo so dokazi iz s placebom kontroliranih preskušanj, ki so navedeni v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2.

### Opomba

Za dajanje odmerkov, ki jih s to jakostjo ni mogoče doseči oziroma to ni praktično, so na razpolago oblike kvetiapina z nižjo jakostjo.

### **Način uporabe**

Zdravilo Kvelux se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

## **4.3 Kontraindikacije**

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

Kontraindicirana je sočasna uporaba z zaviralci citokroma P450 3A4, kot so zaviralci HIV-proteaze, protiglivične učinkovine iz skupine azolov, eritromicin, klaritromicin in nefazodon (glejte poglavje 4.5).

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

Ker ima kvetiapin več indikacij, je treba njegovi varnostni profil upoštevati glede na diagnozo posameznega bolnika in uporabljeni odmerek.

### Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov pri tej skupini kvetiapina ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Klinična preskušanja s kvetiapihom so pokazala razliko z varnostnim profilom odraslih (glejte poglavje 4.8), določeni neželeni učinki so se pojavili pogosteje pri otrocih in mladostnikih v primerjavi z odraslimi (zvečan apetit, zvečane serumske vrednosti prolaktina, bruhanje, rinitis in sinkopa) ali imajo lahko drugačne posledice na otroke in mladostnike (ekstrapiramidni simptomi in razdražljivost). En neželeni učinek (povečan krvni tlak) pred tem ni bil opažen v študijah pri odraslih. Pri otrocih in mladostnikih so tudi opazili spremembe v delovanju ščitnice.

Poleg tega niso raziskane dolgoročne varnostne posledice glede rasti in dozorevanja po 26. tednu zdravljenja s kvetiapihom. Dolgoročni vpliv na kognitivni in vedenjski razvoj ni znan.

V s placebo kontroliranih kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih je bil kvetiapin povezan s povečano pojavnostjo ekstrapiramidnih simptomov (EPS) v primerjavi s placebom pri bolnikih, ki so bili zdravljeni zaradi shizofrenije, bipolarni manije in bipolarni depresije (glejte poglavje 4.8).

### Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

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

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

Dodatno morajo zdravniki po nenadnem prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom pretehtati tveganje za s samomorom povezane dogodke zaradi že znanih faktorjev tveganja pri bolezni, ki jo zdravimo.

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

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. Take 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 kakršno koli klinično poslabšanje, samomorilno vedenje ali razmišljanje in na neobičajne vedenjske spremembe. Če se pojavijo taki simptomi, se morajo nemudoma posvetovati z zdravnikom.

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah bolnikov 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 kvetiapin (3,0 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (0 %). Populacijska retrospektivna študija o uporabi kvetiapina za zdravljenje bolnikov s hudo depresivno motnjo je pokazala povečano tveganje za samopoškodovanje in samomor pri bolnikih, starih od 25 do 64 let, ki v anamnezi niso imeli samopoškodovanja med uporabo kvetiapina z drugimi antidepresivi.

#### Presnovno tveganje

Glede na ugotovljeno tveganje za poslabšanje presnovnega stanja, vključno s spremembami telesne mase, glukoze v krvi (glejte Hiperglikemija) in maščob v krvi, ki so ga opažali v kliničnih študijah, je treba bolnikove presnovne parametre oceniti ob uvedbi zdravljenja, 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 kvetiapin med zdravljenjem velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji povezan z večjo pojavnostjo ekstrapiramidnih simptomov (EPS) kot placebo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Uporabo kvetiapina je spremljal pojav akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali zoprn nemir ter potreba po gibanju, pogosto hkrati z bolnikovo nezmožnostjo, da bi 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 kvetiapina. Simptomi zapoznele diskinezije se lahko poslabšajo ali celo pojavijo po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

#### Zaspanost in omotica

Zdravljenje s kvetiapiinom so spremljali zaspanost in podobni simptomi, kot je na primer sedacija (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih pri zdravljenju bolnikov z bipolarno depresijo se je zaspanost običajno pojavila v prvih treh dneh zdravljenja in je bila po izrazitosti pretežno blaga do zmerna. Pri bolnikih, pri katerih pride do pojava zelo izrazite zaspanosti, so lahko potrebni pogostejši stiki, najmanj dva tedna po pojavu zaspanosti ali dokler ne pride do izboljšanja simptomov. Morda bo potrebno razmisliti tudi o prekinitvi zdravljenja.

#### Ortostatska hipotenzija

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano 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 naključnih poškodb (padci), zlasti pri starejših. Zato je treba bolnikom naročiti, naj bodo previdni, dokler ne spoznajo možnih učinkov zdravila.

Kvetiapiin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, z možgansko-žilno boleznijo ali pri drugih stanjih, ki povečajo nagnjenost k hipotenziji. V primeru pojava ortostatske hipotenzije je treba razmisliti o zmanjšanju ali o bolj postopnem prilagajanju odmerka, posebno pri bolnikih, pri katerih je prisotno obolenje srca in ožilja.

#### Sindrom apneje med spanjem

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kvetiapiinom 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 zanjo, kot so na primer bolniki s prekomerno telesno maso/močno prekomerno telesno maso ali so moškega spola, je treba kvetiapiin uporabljati previdno.

#### Konvulzije

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih se pogostnost pojavljanja konvulzij med bolniki, ki so se zdravili s kvetiapiinom, in tistimi, ki so prejeli placebo, ni razlikovala. Podatkov o pogostnosti napadov pri bolnikih z anamnezo konvulzivne motnje ni na voljo. Enako kot velja za druge antipsihotike, je pri zdravljenju bolnikov s konvulzijami v anamnezi priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.8).

#### Nevroleptični maligni sindrom

Pojav nevroleptičnega malignega sindroma povezujejo z antipsihotičnim zdravljenjem, vključno z uporabo kvetiapina (glejte poglavje 4.8). Klinični znaki sindroma so hipertermija, spremenjen psihični status, mišična togost, avtonomna nestabilnost in povečane vrednosti kreatin fosfokinaze. V takem primeru moramo prekiniti dajanje kvetiapina in poskrbeti za ustrezno zdravljenje.

#### Huda nevtropenija in agranulocitoza

Pri 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 kvetiapiinom. Očitne povezave z odmerkom ni bilo. V obdobju po prihodu zdravila na trg so se nekateri primeri končali s smrtjo. Možni dejavniki tveganja za pojav nevtropenije so predobstoječe majhno število belih krvnih celic (WBC) in z zdravili povzročena nevtropenija v anamnezi. Vendar so se nekateri primeri pojavili tudi pri bolnikih brez obstoječih dejavnikov tveganja. Pri bolnikih, pri katerih število nevtrofilcev znaša  $< 1,0 \times 10^9/l$ , je treba z dajanjem kvetiapina prenehati. Pri bolnikih je treba biti pozoren na pojav znakov in simptomov okužbe in spremljati število nevtrofilcev (dokler njihovo število ne preseže  $1,5 \times 10^9/l$ ) (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih z okužbo ali zvišano telesno temperaturo, še posebej v odsotnosti očitnih predispozicijskih dejavnikov, je treba pomisliti na nevtropenijo in jo ustrezno klinično obvladovati.

Bolnikom je treba naročiti, da morajo nemudoma obvestiti zdravnika, če se jim kadar koli med zdravljenjem z zdravilom Kvelux 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 zaprtega zakotja (glejte poglavja 4.5, 4.8, 5.1 in 4.9).

### Medsebojna delovanja

Glejte poglavje 4.5.

Sočasna uporaba kvetiapina in močnih induktorjev jetrnih encimov, kot sta karbamazepin ali fenitoin, močno zniža plazemsko koncentracijo kvetiapina, kar bi lahko vplivalo na učinkovitost zdravljenja s kvetiapiinom. Pri bolnikih, ki prejemajo induktorje jetrnih encimov, se sme zdravljenje s kvetiapiinom pričeti le, če zdravnik oceni, da koristi zdravljenja s kvetiapiinom odtehtajo tveganje prekinitve zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da se vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem jetrnih encimov uvede postopoma, in da se, če je treba, lahko to zdravilo zamenja z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. z natrijevim valproatom).

### Telesna masa

Poročali so o povečanju telesne mase pri bolnikih, ki so se zdravili s kvetiapiinom; bolnike pa je treba nadzorovati in jih obravnavati kot je klinično primerno, kot tudi v skladu s smernicami, ki se uporabljajo za antipsihotično zdravljenje (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

### Hiperglikemija

Redko so poročali o hiperglikemiji in/ali pojavu ali poslabšanju sladkorne bolezni, ki je bila včasih povezana s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaterimi smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih so poročali o predhodnem povečanju telesne mase, kar je lahko predispozicijski dejavnik. Priporočljiv je ustrezen kliničen nadzor v skladu s smernicami, ki se uporabljajo za antipsihotično zdravljenje. Bolnike, ki se zdravijo s katerim koli antipsihotičnim zdravilom, vključno s kvetiapiinom, je treba spremljati glede pojavljanja znakov in simptomov hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in oslabelost), bolnike s sladkorno boleznijo ali z dejavniki tveganja za sladkorno bolezen pa je treba redno nadzorovati glede poslabšanja nadzora glukoze. Redno je treba preverjati telesno maso.

### Lipidi

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom so opažali povečanje koncentracij trigliceridov, LDL in celokupnega holesterola ter zmanjšanje HDL (glejte poglavje 4.8). Spremembe koncentracij lipidov je treba ustrezno klinično zdraviti.

### Podaljšanje QT intervala

V kliničnih preskušanjih in pri uporabi skladno z navodili v »Povzetku glavnih značilnosti zdravila« kvetiapin ni bil povezan s persistentnim podaljšanjem absolutnih QT intervalov. V obdobju trženja so poročali o podaljšanju QT intervala pri jemanju terapevtskih odmerkov kvetiapina (glejte poglavje 4.8) in pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Kot pri drugih antipsihotikih je potrebna previdnost, kadar se kvetiapin predpisuje bolnikom z obolenji srca in ožilja ali bolnikom s podaljšanjem QT intervala v družinski anamnezi. Previdnost je potrebna tudi, kadar se kvetiapin predpisuje skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo QT interval, ali sočasno z antipsihotiki, še zlasti pri starejših, pri bolnikih s prirojenim sindromom podaljšane QT intervala, bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

### Kardiomiopatija in miokarditis

V kliničnih preskušanjih in med obdobjem po prihodu zdravila na trg so poročali o kardiomiopatiji in

miokarditisu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s sumom na kardiomiopatijo ali miokarditis je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s kvetiapiinom.

#### Hudi kožni neželeni učinki

Pri zdravljenju s kvetiapiinom so zelo redko poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (Severe cutaneous adverse reactions - SCARs), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), akutno generalizirano eksantematozno pustulozo (AGEP), multiformnim eritemom (EM) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS), ki so lahko življenje ogrožajoči ali povzročijo smrt.

SCARs se običajno kažejo z enim ali več od naslednjih simptomov: obsežen kožni izpuščaj, ki je lahko srbeč ali povezan s pustulami, eksfoliativni dermatitis, zvišana telesna temperatura, limfadenopatija in možna eozinofilija ali nevtrofilija. Večina teh neželenih učinkov se je pojavila v 4 tednih po začetku zdravljenja s kvetiapiinom, nekatere reakcije DRESS so se pojavile v 6 tednih po začetku zdravljenja s kvetiapiinom. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na navedene hude kožne neželene učinke, je treba zdravljenje s kvetiapiinom takoj prekiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju.

#### Odtegnitev

Po nenadni prekinitvi jemanja kvetiapina so opisovali akutne odtegnitvene simptome, kot so nespečnost, navzea, glavobol, driska, bruhanje, omotica in razdražljivost. Priporočljivo je postopno opuščanje jemanja zdravila v obdobju najmanj enega do dveh tednov (glejte poglavje 4.8).

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

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

V randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanjih z nekaterimi atipičnimi antipsihotiki so pri bolnikih z demenco opazili približno 3-kratno povečanje tveganja za pojav možganskožilnih neželenih dogodkov. Mehanizem za to povečano tveganje ni poznan. Povečanega tveganja ne moremo izključiti za druge antipsihotike ali druge skupine bolnikov. Kvetiapiin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap.

V metaanalizi atipičnih antipsihotikov so poročali o povečanem tveganju za smrt pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, v primerjavi z uporabo placeba. V dveh 10-tedenskih s placebom nadzorovanih študijah v isti populaciji bolnikov (n = 710, povprečna starost 83 let, razpon 56–99 let) je bila pogostnost smrtnosti pri bolnikih, ki so se zdravili s kvetiapiinom, 5,5 % v primerjavi s 3,2 % v skupini s placebom. Bolniki, vključeni v ta preskušanja, so umrli zaradi različnih vzrokov, ki so bili v skladu s pričakovanji za to populacijo.

#### Starejši bolniki s Parkinsonovo boleznijo (PB)/parkinsonizmom

Populacijska retrospektivna študija o uporabi kvetiapina za zdravljenje bolnikov s hudo 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

Pri uporabi kvetiapina so poročali o disfagiji (glejte poglavje 4.8). Kvetiapiin moramo uporabljati previdno pri bolnikih s tveganjem za aspiracijsko pljučnico.

#### Zaprto in črevesna zapora

Zaprto predstavlja dejavnik tveganja za pojav črevesne zapore. Pri uporabi kvetiapina so poročali o zaprtosti in črevesni zapori (glejte poglavje 4.8). To vključuje tudi poročila o smrtnih primerih pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni večjim tveganjem za pojav črevesne zapore, vključno s tistimi, ki so prejeli več drugih zdravil, ki zmanjšujejo črevesno gibljivost in, ki so ali niso imeli simptomov zaprtosti. Bolnike z zaporo črevesa/ileusom je treba obravnavati s skrbnim nadzorom in nujnim zdravljenjem.

### Venska tromboembolija (VTE)

Pri zdravljenju z antipsihotičnimi zdravili so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Ker imajo bolniki, zdravljeni z antipsihotiki, pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE, je treba pred in med zdravljenjem s kvetiapiinom prepoznati vse možne dejavnike tveganja za VTE ter uvesti ustrezne preventivne ukrepe.

### Pankreatitis

Med kliničnim preskušanjem in v obdobju zbiranja izkušenj po prihodu zdravila na trg so poročali o pankreatitisu. V poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg, je imelo veliko bolnikov dejavnike, za katere je znano, da so povezani s pankreatitisom, kot so na primer zvišani trigliceridi (glejte poglavje 4.8), žolčni kamni in uživanje alkohola, čeprav k vsem primerom niso prispevali dejavniki tveganja.

### Dodatni podatki

Podatki o uporabi kvetiapina skupaj z divalproeksom ali litijem pri akutnih zmernih do hudih maničnih epizodah so omejeni; vendar pa so bolniki kombinirano zdravljenje dobro prenašali (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatki so pokazali aditiven učinek v tretjem tednu.

### Nepravilna uporaba in zloraba

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

### Zdravilo Kvelux vsebuje natrij, laktozo

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

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

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

Zaradi primarnih učinkov kvetiapina na osrednji živčni sistem moramo biti previdni pri uporabi kvetiapina v kombinaciji z drugimi zdravili s centralnim delovanjem in uživanjem alkohola.

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

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je encim, ki je primarno odgovoren za presnovo kvetiapina, ki poteka s posredovanjem citokroma P450. V študiji medsebojnega delovanja na zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba kvetiapina (odmerek 25 mg) in ketokonazola, zaviralca CYP3A4, povzročila petdo osemkratno povečanje vrednosti AUC kvetiapina. Sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP3A4 je zato kontraindicirana. Prav tako ni priporočljivo uživanje soka grenivke med zdravljenjem s kvetiapiinom.

V preskušanju z večkratnimi odmerki za oceno farmakokinetike kvetiapina, uporabljenega pred in med zdravljenjem s karbamazepinom (znanim induktorjem jetrnih encimov), je sočasna uporaba karbamazepina pomembno povečala očistek kvetiapina. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapiinu (izmerjeno z AUC) v povprečju na 13 % izpostavljenosti, opažene pri uporabi kvetiapina samega; pri nekaterih bolnikih pa so opazili še večji učinek. Kot posledica tega medsebojnega delovanja se znižajo plazemske koncentracije, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapiinom. Sočasna uporaba kvetiapina in fenitoina (še enega induktorja mikrosomalnih encimov) je povzročila zelo izrazito povečanje očistka kvetiapina, za približno 450 %. Pri bolnikih, ki prejemajo induktorje jetrnih encimov, se sme pričeti zdravljenje s kvetiapiinom le, če zdravnik oceni, da koristi zdravljenja s kvetiapiinom odtehtajo tveganje povezano s prenehanjem zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem jetrnih encimov postopna, in če je potrebno, se lahko induktor nadomesti z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (na primer natrijev valproat) (glejte poglavje 4.4).



Pri sočasnem jemanju kvetiapina in antidepresiva imipramina (znanega zaviralca CYP2D6) ali fluoksetina (znanega zaviralca CYP3A4 in CYP2D6) se farmakokinetika kvetiapina ni bistveno spremenila.

Pri sočasnem jemanju kvetiapina in antipsihotika risperidona ali haloperidola se farmakokinetika kvetiapina ni bistveno spremenila. Pri sočasni uporabi kvetiapina in tioridazina se očistek kvetiapina poveča za približno 70 %.

Pri sočasnem jemanju kvetiapina in cimetidina se farmakokinetika kvetiapina ni spremenila.

Farmakokinetika litija se pri sočasni uporabi s kvetiapienom ni spremenila.

V 6-tedenski, randomizirani študiji litija in kvetiapina s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapienom 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).

Med sočasno uporabo natrijevega valproata in kvetiapina se farmakokinetika ni klinično pomembno spremenila. Retrospektivna študija na otrocih in mladostnikih, ki so prejeli valproat, kvetiapin ali oboje, je pokazala višjo pojavnost levkopenije in nevtropenije v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje, v primerjavi s skupino, ki je bila deležna monoterapije.

Formalne študije medsebojnega delovanja z zdravili, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje bolezni srca in ožilja, niso bile izvedene.

Kadar se kvetiapin uporablja sočasno z drugimi zdravili, za katera je znano, da povzročajo motnje v ravnovesju elektrolitov, ali ki lahko podaljšajo QT interval, je potrebna previdnost.

Poročali so o lažno pozitivnih rezultatih encimskih preiskav (EIA) za določanje metadona in tricikličnih antidepresivov pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin. Priporoča se potrditev rezultatov encimskih preiskav 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). Kvetiapin se sme zato med nosečnostjo uporabljati le, če koristi zdravljenja odtehtajo možna tveganja.

###### *Tretje trimesečje*

Novorojenčki žensk, ki so v zadnjem trimesečju jemale antipsihotike (vključno s kvetiapienom) so izpostavljeni tveganju za pojav neželenih učinkov, kot so ekstrapiramidalni in/ali odtegnitveni simptomi. Ti simptomi se lahko razlikujejo glede resnosti in časa trajanja po porodu. Poročali so o agitaciji, hipertenziji, hipotenziji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski ali motnjah hranjenja. Zato je treba novorojenčke skrbno spremljati.

##### Dojenje

Na podlagi zelo omejenih poročil o izločanju kvetiapina v materino mleko, je bilo izločanje kvetiapina pri terapevtskih odmerkih nedosledno. Zaradi pomanjkanja zanesljivih podatkov, se je o prekinitvi dojenja ali o prekinitvi zdravljenja s kvetiapienom potrebno odločiti upoštevajoč koristi dojenja za otroka ali koristi zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Učinki kvetiapina na plodnost pri človeku niso bili ovrednoteni. Pri podganah so opazili učinke, povezane s povišanimi koncentracijami prolaktina, čeprav ti niso neposredno pomembni za človeka (glejte poglavje 5.3).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zaradi primarnih učinkov na osrednji živčni sistem lahko kvetiapin vpliva na opravljanje aktivnosti, ki zahtevajo miselno zbranost. Bolnikom zato svetujemo, da ne upravljajo vozil ali strojev, dokler ni znana njihova individualna občutljivost na kvetiapin.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki kvetiapina, o katerih so poročali najpogosteje ( $\geq 10\%$ ), 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 prikaz neželenih učinkov

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

**Tabela 1: Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem s kvetiapinom**

Pri ovrednotenju neželenih učinkov so uporabljene naslednje ocene pogostnosti:

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:	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Neželeni učinki glede na organske sisteme in pogostnost		
MedDRA Klasifikacija po organskih sistemih	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosti	znižanje hemoglobina <sup>22</sup>
	Pogosti	levkopenija <sup>1,28</sup> , zmanjšanje števila nevtrofilcev, zvečanje števila eozinofilcev <sup>27</sup>
	Občasni	nevtropenija <sup>1</sup> , trombocitopenija, anemija, zmanjšanje števila trombocitov <sup>13</sup>
	Redki	agranulocitoza <sup>26</sup>
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivost (vključno z alergijskimi kožnimi neželenimi učinki)
	Zelo redki	anafilaktična reakcija <sup>5</sup>
Bolezni endokrinega sistema	Pogosti	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>
	Občasni	znižanje prostega T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , hipotiroidizem <sup>21</sup>
	Zelo redki	neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	<b>Zelo pogosti</b>	zvišanje koncentracije serumskih trigliceridov <sup>10, 30</sup> , zvišanje koncentracij celokupnega holesterola (predvsem holesterola LDL) <sup>11, 30</sup> , znižanje holesterola HDL <sup>17, 30</sup> , povečanje telesne mase <sup>8, 30</sup>
	<b>Pogosti</b>	povečan apetit, zvišanje glukoze v krvi do hiperglikemične ravni <sup>6, 30</sup>
	<b>Občasni</b>	hiponatriemija <sup>19</sup> , sladkorna bolezen <sup>1, 5</sup> poslabšanje predobstoječe sladkorne bolezni
	<b>Redki</b>	metabolni sindrom <sup>29</sup>
<b>Psihiatrične motnje</b>	<b>Pogosti</b>	nenavadne sanje in nočne more, samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje <sup>20</sup>
	<b>Redki</b>	somnambulizem in sorodne reakcije kot govorjenje v spanju in s spanjem povezana prehranska motnja
<b>Bolezni živčevja</b>	<b>Zelo pogosti</b>	omotica <sup>4, 16</sup> , zaspanost <sup>2, 16</sup> , glavobol, ekstrapiramidni simptomi <sup>1, 21</sup>
	<b>Pogosti</b>	disartrija
	<b>Občasni</b>	konvulzije <sup>1</sup> , sindrom nemirnih nog, tardivna diskinezija <sup>1, 5</sup> , sinkopa <sup>4, 16</sup> , stanje zmedenosti
<b>Očesne bolezni</b>	<b>Pogosti</b>	zamegljen vid
<b>Srčne bolezni</b>	<b>Pogosti</b>	tahikardija <sup>4</sup> , palpitacije <sup>23</sup>
	<b>Občasni</b>	podaljšanje QT intervala <sup>1, 12, 18</sup> , bradikardija <sup>32</sup>
	<b>Neznana</b>	kardiomiopatija, miokarditis
<b>Žilne bolezni</b>	<b>Pogosti</b>	ortostatska hipotenzija <sup>4, 16</sup>
	<b>Redki</b>	venska tromboembolija <sup>1</sup>
	<b>Neznana</b>	možganska kap <sup>33</sup>
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	<b>Pogosti</b>	dispneja <sup>23</sup>
	<b>Občasni</b>	rinitis
<b>Bolezni prebavil</b>	<b>Zelo pogosti</b>	suha usta
	<b>Pogosti</b>	zaprtje, dispepsija, bruhanje <sup>25</sup>
	<b>Občasni</b>	disfagija <sup>7</sup>
	<b>Redki</b>	pankreatitis <sup>1</sup> , črevesna zapora/ileus
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	<b>Pogosti</b>	zvišanje serumskih alanin aminotransaminaz (ALT) <sup>3</sup> , zvišanje ravni gama-GT <sup>3</sup>
	<b>Občasni</b>	zvišanje serumskih aspartat aminotransaminaz (AST) <sup>3</sup>
	<b>Redki</b>	zlatenica <sup>5</sup> , hepatitis
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<b>Zelo redki</b>	angioedem <sup>5</sup> , Stevens-Johnsonov sindrom <sup>5</sup>
	<b>Neznana</b>	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (DRESS), kožni vaskulitis

<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	<b>Zelo redki</b>	rabdomioliza
<b>Bolezni sečil</b>	<b>Občasni</b>	urinska retencija
<b>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</b>	<b>Neznana</b>	odtegnitveni sindrom pri novorojenčku <sup>31</sup>
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	<b>Občasni</b>	motnje spolnosti
	<b>Redki</b>	priapizem, galaktoreja, otekanje dojk, menstrualne motnje
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	<b>Zelo pogosti</b>	odtegnitveni simptomi <sup>1, 9</sup>
	<b>Pogosti</b>	blaga astenija, periferni edemi, iritabilnost, pireksija
	<b>Redki</b>	nevroleptični maligni sindrom <sup>1</sup> , hipotermija
<b>Preiskave</b>	<b>Redki</b>	povečanje aktivnosti kreatin fosfokinaze v krvi <sup>14</sup>

(1) Glejte poglavje 4.4.

(2) Lahko se pojavi zaspanost, običajno v prvih dveh tednih zdravljenja in navadno izgine z nadaljnjim jemanjem kvetiapina.

(3) Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali kvetiapin, so opazili asimptomatsko zvišanje (premik od normalnih ravni do > 3x ULN kadarkoli) ravni serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama-GT. Tekom nadaljnega zdravljenja s kvetiapinom so se vrednosti običajno zopet znižale.

(4) Kot drugi antipsihotiki, ki delujejo zaviralno na adrenergične receptorje alfa<sub>1</sub>, lahko tudi kvetiapin povzroči ortostatsko hipotenzijo, povezano z omotico, s tahikardijo in pri nekaterih bolnikih tudi s sinkopo, še posebno v začetnem obdobju titracije odmerkov (glejte poglavje 4.4).

(5) Pogostnost teh neželenih učinkov je bila izračunana samo na osnovi postmarketinških podatkov.

(6) Na tešče izmerjena raven glukoze v krvi  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) oziroma raven glukoze v krvi, ki ni bila izmerjena na tešče,  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) v vsaj enem primeru.

(7) Povečanje pogostnosti pojavljanja disfagije ob jemanju kvetiapina v primerjavi s placebom so opazili le v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.

(8) Telesna masa se je povečala za več kot 7 % glede na začetno maso. Pojavlja se predvsem v prvih tednih zdravljenja pri odraslih.

(9) V akutnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih monoterapije, kjer so ocenjevali simptome po prenehanju jemanja zdravila, so najbolj pogosto opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, navzea, glavobol, driska, bruhanje, omotica in razdražljivost. Pogostnost pojavljanja teh neželenih učinkov se je znatno zmanjšala en teden po prenehanju jemanja zdravila.

(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) v vsaj 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  $\geq 18$  let) v vsaj enem primeru. Zvečanje LDL holesterola  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) je bilo zelo pogosto opaženo. Povprečna sprememba med bolniki, ki so imeli zvečanje, je bila 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).

(12) Glejte besedilo v nadaljevanju.

(13) Trombociti  $\leq 100 \times 10^9/l$  v vsaj enem primeru.

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

(15) Koncentracije prolaktina (bolniki > 18 let): moški > 20  $\mu$ g/l (> 869,56 pmol/l), ženske vedno > 30  $\mu$ g/l (> 1304,34 pmol/l).

(16) Lahko povzroči padce.

(17) HDL holesterol: moški < 40 mg/dl (1,025 mmol/l); ženske < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) kadarkoli.

- (18) Pogostnost bolnikov s spremembo Q-Tc iz  $< 450$  msec na  $\geq 450$  msec z  $\geq 30$  msec povečanjem. V s placebom kontroliranih preskušanih s kvetiapiinom ni bila opažena razlika v povprečni spremembi in pogostnosti bolnikov, ki so imeli klinično pomembno spremembo, med bolniki, ki so prejeli kvetiapin, in tistimi, ki so prejeli placebo.
- (19) Premik z  $>132$  mmol/l na  $\leq 132$  mmol/l ob najmanj eni priložnosti.
- (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  $\leq 13$  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, ki so prejeli kvetiapin v vseh preskušanih, vključno z odprtimi deli preskušanj. Pri teh bolnikih je bilo povprečno največje znižanje hemoglobina kadar koli -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 kadar koli po izhodiščni vrednosti v vseh preskušanih. Premiki celokupnega  $T_4$ , prostega  $T_4$ , celokupnega  $T_3$  in prostega  $T_3$  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 ( $\geq 65$  let).
- (26) Na podlagi premika nevtrofilcev od  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  v izhodišču na  $< 0,5 \times 10^9/l$  kadar koli med zdravljenjem in na podlagi bolnikov s hudo nevtropenijo ( $< 0,5 \times 10^9/L$ ) in okužbo med vsemi kliničnimi preskušani s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.4).
- (27) Na podlagi premikov od normalne izhodiščne vrednosti do potencialno klinično pomembne vrednosti kadar koli po izhodiščni vrednosti v vseh preskušanih. Premiki eozinofilcev so opredeljeni kot  $> 1 \times 10^9$  celic/l kadar koli.
- (28) Na podlagi premikov od normalne izhodiščne vrednosti do potencialno klinično pomembne vrednosti kadar koli po izhodiščni vrednosti v vseh preskušanih. Premiki belih krvnih celic so opredeljeni kot  $\leq 3 \times 10^9$  celic/l kadar koli.
- (29) Na podlagi poročil o neželenih učinkih metabolnega sindroma iz vseh kliničnih preskušanj kvetiapina.
- (30) Pri nekaterih bolnikih so v več študijah opazili poslabšanje več kot enega od presnovnih dejavnikov teže, glukoze v krvi in lipidov (glejte poglavje 4.4).
- (31) Glejte poglavje 4.6.
- (32) Lahko se pojavi pri ali blizu začetka zdravljenja in je povezan s hipotenzijo in/ali sinkopo. Pogostnost bradikardije in podobnih dogodkov je osnovana na poročilih o neželenih dogodkih iz vseh kliničnih preskušanj.
- (33) Na podlagi ene retrospektivne nerandomizirane epidemiološke študije.

Pri uporabi antipsihotikov so poročali o primerih podaljšanja QT intervala, ventrikularne aritmije, nenadnih nepojasnjenih smrtih, o primerih srčnega zastoja in *torsades de pointes*, pri čemer ti učinki veljajo za značilne za to skupino zdravil.

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**

Enaki neželeni učinki, ki so opisani zgoraj za odrasle, veljajo tudi za otroke in mladostnike. Spodaj so v tabeli (tabela 2) navedeni neželeni učinki, ki se pojavijo pogosteje pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 –17 let) kot pri odraslih ali pa neželeni učinki niso bili opaženi pri odraslih.

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

Pri ovrednotenju neželenih učinkov so uporabljene naslednje ocene pogostnosti:

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:	(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Neželeni učinki glede na organske sisteme in pogostnost		
MedDRA Klasifikacija po organskih sistemih	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni endokrinega sistema	Zelo pogosti	zvišanje prolaktina <sup>1</sup>
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	povečan apetit
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	ekstrapiramidni simptomi <sup>3,4</sup>
	Pogosti	sinkopa
Žilne bolezni	Zelo pogosti	povišanje krvnega tlaka <sup>2</sup>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	rinitis
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	bruhanje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	iritabilnost <sup>3</sup>

(1) Koncentracije prolaktina (bolniki > 18 let): moški > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l), ženske vedno > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l). Manj kot 1 % bolnikov je imelo nivo prolaktina >100 µg/l.

(2) Na osnovi sprememb nad klinično signifikantnimi mejami (posodobljeno po kriterijih Nacionalnega inštituta za zdravje (NIH)) ali povečanju > 20 mm Hg sistoličnega ali >10 mm Hg diastoličnega krvnega tlaka, kadar koli v dveh kratkotrajnih (3-6 tednov) s placebom kontroliranih preskušanih pri otrocih in mladostnikih.

(3) Opozorilo: pogostnost je skladna z opaženo pri odraslih, vendar je lahko povezana z različnimi kliničnimi zapleti pri otrocih in mladostnikih v primerjavi z odraslimi.

(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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://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 privede do podaljšanja QT intervala, krčev, statusa epilepticusa, rabdmiolize, dihalne stiske, zastajanja urina, zmedenosti, delirija in/ali agitacije, kome in smrti.

Bolniki z obstoječo hudo srčno-žilno boleznijo so lahko izpostavljeni povečanemu tveganju za pojavljanje učinkov, ki so posledica prevelikega odmerjanja (glejte poglavje 4.4 Ortostatska hipotenzija).

### Zdravljenje

Specifičnega antidota za kvetiapin ni. V primerih hudih znakov je treba upoštevati možnost, da je bolnik zaužil več zdravil hkrati. Priporočljivi so ukrepi intenzivne nege, vključno z vzpostavitvijo in ohranjanjem prehodnosti dihalnih poti, z zagotavljanjem ustrezne oksigenacije in ventilacije ter s spremljanjem in podporo delovanja srčno-žilnega sistema.

Na podlagi objavljene literature se lahko bolniki z delirijem in agitacijo in nedvomnim antikolinergičnim sindromom zdravijo s fizostigminom v odmerku 1-2 mg (pod stalnim EKG nadzorom). To ni priporočeno kot standardno zdravljenje, zaradi morebitnega negativnega vpliva fizostigmina na srčno prevodnost. Fizostigmin se lahko uporabi le, če ni EKG aberacij. Ne uporabljajte fizostigmina v primeru aritmij, katerih koli stopenj srčnega zastoja ali QRS-širitev. Čeprav možnosti preprečevanja absorpcije pri prevelikem odmerjanju niso preučevali, lahko pri hudi zastrupitvi izvedemo izpiranje želodca, ki ga je po možnosti treba opraviti v eni uri po zaužitju. Potrebno je razmisliti 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 epinefrina in dopamina, saj lahko stimulacija receptorjev beta zaradi alfa blokade, ki jo inducira kvetiapin, poslabša hipotenzijo.

Dokler bolnik ne okreva, je treba nadaljevati s skrbnim zdravniškim nadzorom in pozornim spremljanjem.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

#### Mehanizem delovanja

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin in aktivni presnovek v plazmi pri ljudeh norkvetiapin delujeta na številne neurotransmitterske receptorje. Kvetiapin in norkvetiapin kažeta afiniteto za serotoninske (5-HT<sub>2</sub>) receptorje in dopaminske receptorje D<sub>1</sub> in D<sub>2</sub> v možganih. Ta kombinacija antagonizma receptorjev z večjo selektivnostjo za receptorje 5-HT<sub>2</sub> kot za receptorje D<sub>2</sub> naj bi prispevala h kliničnim antipsihotičnim lastnostim kvetiapina in majhni verjetnosti za pojav ekstrapiramidnih simptomov (EPS) v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Kvetiapin in norkvetiapin nimata visoke afinitete za benzodiazepinske receptorje, vendar imata visoko afiniteto za histaminske in adrenergične alfa 1 receptorje in zmerno afiniteto za adrenergične alfa 2 receptorje. 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. Norkvetiapin zavira NET in delno agonistično učinkuje na 5HT1A mesta, kar lahko doprinese k terapevtski učinkovitosti kvetiapina kot antidepresiva.

#### Farmakodinamični učinki

Kvetiapin se je izkazal za aktivnega v preizkusih antipsihotičnega delovanja, na primer pri testih pogojevanega izogibanja. Poleg tega tudi blokira delovanje dopaminskih agonistov, merjeno vedenjsko ali elektrofiziološko, in zviša koncentracije dopaminskih presnovkov, kar je nevrokemični pokazatelj zaviranja receptorjev D<sub>2</sub>.

V predkliničnih raziskavah, na podlagi katerih je mogoče sklepati o ekstrapiramidnih simptomih (EPS), so pri kvetiapinu opazili atipičen profil, ki se razlikuje od tipičnih antipsihotikov. Kvetiapin pri kronični uporabi ne povzroča povečane občutljivosti receptorjev dopamina D<sub>2</sub>. V odmerkih, ki učinkovito zavirajo receptorje dopamina D<sub>2</sub>, povzroča samo šibko katepsijo. Pri kronični uporabi kvetiapin deluje selektivno na limbični sistem, tako da zavira depolarizacijo v mezolimbičnih, ne pa tudi v nigrostriatnih dopaminskih nevronih. Pri akutni in kronični uporabi ima kvetiapin minimalen učinek na pojav distonije pri opicah kapucinkah (*Cebus*), tako pri senzibiliziranih s haloperidolom kot pri nesenzibiliziranih (glejte poglavje 4.8).

### Klinična učinkovitost

#### *Shizofrenija*

Rezultati treh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj na bolnikih s shizofrenijo, pri katerih so uporabili različne odmerke kvetiapina, niso pokazali nobenih razlik med skupino, ki je prejela kvetiapin, in skupino, ki je prejela placebo, glede pojavnosti EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov. Rezultati s placebom nadzorovanega kliničnega preskušanja s fiksnimi odmerki kvetiapina v razponu od 75 mg/dan do 750 mg/dan niso pokazali povečanja EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov. V slepih kliničnih preskušanjih niso potrdili dolgoročne učinkovitosti kvetiapina pri preprečevanju ponovitev shizofrenije. V odprtih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo je bil kvetiapin učinkovit pri vzdrževanju kliničnega izboljšanja med nadaljnjim zdravljenjem pri tistih bolnikih, ki so pokazali odziv že na začetno zdravljenje, kar nakazuje dolgoročno učinkovitost.

#### *Bipolarna motnja*

V štirih kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, in sicer v dveh z uporabo kvetiapina kot samostojnega zdravila, v dveh pa z uporabo kvetiapina v kombinaciji z litijem ali z divalproeksom, v katerih so preučevali dnevne odmerke kvetiapina do 800 mg/dan pri zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod, niso opazili nobenih razlik glede pogostnosti pojavljanja EPS ali dodatne uporabe antiholinergikov med skupino, ki je prejela kvetiapin, in skupino, ki je prejela placebo.

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

Povprečni mediani odmerki kvetiapina v zadnjem tednu pri bolnikih, ki so se na zdravilo odzivali, je bil približno 600 mg/dan, približno 85 % bolnikov, ki so se na zdravljenje odzivali, pa je prejelo odmerke v območju med 400 in 800 mg dnevno.

V štirih kliničnih preskušanjih, ki so trajala osem tednov pri bolnikih z zmernimi do hudimi epizodami depresije pri bipolarni I ali bipolarni II motnji, sta bila 300 mg in 600 mg odmerka kvetiapina s takojšnjim sproščanjem pomembno učinkovitejša od placeba, kar zadeva izide ustreznih meritev: povprečno izboljšanje na lestvici MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) in odgovor, definiran kot vsaj 50 % izboljšanje skupnega rezultata na lestvici MADRS glede na izhodiščno vrednost. Pri izraženosti učinka ni bilo nobene razlike med bolniki, ki so prejeli 300 mg odmerek kvetiapina s takojšnjim sproščanjem, in tistimi, ki so prejeli 600 mg odmerek.

V nadaljevalni fazi v dveh izmed teh študij so pokazali, da je bilo dolgotrajno zdravljenje bolnikov, ki so se odzivali na zdravljenje s 300 mg ali 600 mg odmerki kvetiapina s takojšnjim sproščanjem, učinkovitejše v primerjavi z zdravljenjem s placebom kar zadeva simptome depresije, ne pa kar zadeva manične simptome.

V dveh študijah preprečevanja ponovitev, v katerih so ocenjevali kvetiapin v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja, pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali epizodami mešanega



razpoloženja, je bila, kar zadeva podaljšanje časa do ponovitve kakršnega koli z razpoloženjem povezanega dogodka (maničnega, mešanega ali depresivnega), kombinacija s kvetiapiinom boljša od samostojnega zdravljenja s stabilizatorji razpoloženja. Kvetiapiin so dajali dvakrat dnevno, pri čemer je skupni odmerek znašal 400 do 800 mg dnevno ob sočasnem zdravljenju z litijem ali valproatom.

V 6-tedenski, randomizirani študiji litija in kvetiapina s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapiinom 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 dolgotrajni študiji (do 2 leti zdravljenja), v kateri so ocenjevali preprečevanje ponovitve bolezni pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi epizodami sprememb razpoloženja, je bil kvetiapiin uspešnejši od placeba pri podaljševanju časa do ponovitve kakršnega koli z razpoloženjem povezanega dogodka (maničnega, mešanega ali depresivnega), pri bolnikih z bipolarno motnjo I. Število bolnikov, pri katerih je prišlo do z razpoloženjem povezanega dogodka, je bilo 91 (22,5 %) v skupini, ki je prejela kvetiapiin, 208 (51,5 %) v skupini, ki je prejela placebo, oziroma 95 (26,1 %) v skupini, ki je prejela litij. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje s kvetiapiinom, so ob primerjanju nadaljevanja zdravljenja s kvetiapiinom s prehodom na zdravljenje z litijem rezultati pokazali, da prehod na zdravljenje z litijem po vsej verjetnosti ni povezan s podaljšanjem časa do ponovitve z razpoloženjem povezanega dogodka.

Klinična preskušanja so pokazala, da je pri shizofreniji in maniji kvetiapiin učinkovit, če se ga daje dvakrat na dan, čeprav njegov farmakokinetični razpolovni čas znaša približno 7 ur. To dodatno podpirajo tudi podatki iz študije pozitronske emisijske tomografije (PET), ki je pokazala, da je kvetiapiin vezan na receptorjih 5-HT<sub>2</sub> in D<sub>2</sub> do 12 ur. Varnosti in učinkovitosti odmerkov, večjih od 800 mg/dan, niso ovrednotili.

#### Klinična varnost

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji je bila skupna pojavnost 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 kvetiapiin, zabeležili večje deleže ekstrapiramidnih simptomov kot med tistimi, ki so prejeli placebo. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih preskušanjih pri bipolarni depresiji je bila skupna pojavnost 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 pojavnost ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina 5,4 % in med uporabo placeba 3,2 %. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih monoterapije pri starejših bolnikih z MDD je bila skupna pojavnost ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina 9,0 % in med uporabo placeba 2,3 %. Pojavnost 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 preseгла 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 kvetiapiin, telesna masa v povprečju povečala od 0,8 kg z dnevnim odmerkom 50 mg do 1,4 kg z dnevnim odmerkom 600 mg (z manjšim povečanjem z dnevnim odmerkom 800 mg); pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo to povečanje 0,2 kg. Odstotek bolnikov, ki so prejeli kvetiapiin in se jim je telesna masa povečala za  $\geq 7$  %, je segal od 5,3 % z dnevnim odmerkom 50 mg do 15,5 % z dnevnim odmerkom 400 mg (z manjšim povečanjem z dnevnima odmerkoma 600 mg in 800 mg); pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo to povečanje 3,7 %.

6 - tedenska, randomizirana študija litija in kvetiapina s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem pri odraslih bolnikih z akutno manijo je pokazala, da kombinacija kvetiapina s podaljšanim sproščanjem in litija vodi do več neželenih dogodkov (63 % proti 48 % pri kvetiapiinu s podaljšanim sproščanjem skupaj s placebom). Rezultati varnosti so pokazali večjo pojavnost ekstrapiramidnih simptomov, o katerih so poročali pri 16,8 % 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 ( $\geq 7$  %), večji pri bolnikih, ki so bili zdravljeni v skupini z litijem (8,0 %), v primerjavi z bolniki iz skupine s placebom (4,7 %).

Dolgotrajnejša preskušanja za preprečevanje ponovitev so imela odprto obdobje (ki je segalo 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, randomiziranih na kvetiapin, je bilo povprečno povečanje telesne mase med odprtim obdobjem 2,56 kg, do 48. tedna randomiziranega obdobja pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 3,22 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja. Pri bolnikih, randomiziranih na placebo, je bilo povprečno povečanje telesne mase med odprtim obdobjem 2,39 kg, do 48. tedna randomiziranega obdobja pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 0,89 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja.

V študijah, kontroliranih s placebom, pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, pojavnost 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 preskušanih monoterapije pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , je pogostnost najmanj enega pojava premika števila nevtrofilcev na  $< 1,5 \times 10^9/l$ , znašala 1,9 % pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin, v primerjavi 1,5 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Pojavnost premikov na  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  je bila enaka (0,2 %) pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V vseh kliničnih preskušanih (s placebom nadzorovanih, odprtih, z aktivno primerjavo) je bila pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  pojavnost premika števila nevtrofilcev na  $< 1,5 \times 10^9/l$  2,9 %, pojavnost premika na  $< 0,5 \times 10^9/l$  pri bolnikih, ki so se zdravili s kvetiapiinom, pa je bila 0,21 %.

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z zmanjšanjem ravni ščitničnih hormonov, povezane z odmerkom. Pojavnost premikov TSH je bila pri kvetiapiinu 3,2 % in pri placebo 2,7 %. Pojavnost recipročnih, potencialno klinično pomembnih premikov tako  $T_3$  kot  $T_4$  in TSH v teh preskušanih je bila redka in opažene spremembe ravni ščitničnih hormonov niso bile povezane s klinični simptomatskim hipotiroidizmom. Zmanjšanje celokupnega in prostega  $T_4$  je bilo maksimalno v prvih šestih tednih zdravljenja s kvetiapiinom, brez nadaljnega zmanjšanja med dolgoročno zdravljenjem. V približno 2/3 vseh primerov je bilo prenehanje zdravljenja s kvetiapiinom povezano s prenehanjem učinkov na celokupni in prosti  $T_4$ , neodvisno od trajanja zdravljenja.

#### *Katarakte/zamotnitev očesne leče*

V kliničnih preskušanih, 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 kvetiapiinu 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 proučevali v 3 tedenski s placebom kontrolirani študiji za zdravljenje manije ( $n=284$  bolnikov iz ZDA, starih od 10 do 17). Okoli 45 % bolnikov je imelo dodatno diagnozo ADHD ("Attention-Deficit Hyperactivity Disorder", motnja pomanjkanja zbranosti in hiperaktivnost). Poleg tega je bila narejena 6-tedenska s placebom kontrolirana študija za

zdravljenje shizofrenije (n=222 bolnikov, starih od 13 do 17 let). V obeh študijah so bolnike z neodzivom na zdravljenje s kvetiapiinom izločili. Zdravljenje s kvetiapiinom so začeli s 50 mg na dan in 2. dan odmerke povečali na 100 mg na dan. Pozneje so odmerke postopoma titrirali do ciljnega odmerka (manija 400 do 600 mg na dan; shizofrenija 400 do 800 mg na dan) s povečanjem po 100 mg na dan razdeljen v 2 do 3-krat na dan.

V študiji manije so bile razlike med tehtano srednjo vrednostjo spremembe (least square means) glede na osnovno vrednost v YMRS celotni lestvici ("Young mania rating scale") (učinkovina minus placebo) -5,21 pri jemanju 400 mg kvetiapina na dan in -6,56 pri jemanju 600 mg na dan. Deleži odzivnih (napredek na YMRS  $\geq$  50 %) so bili 64 % pri jemanju 400 mg na dan, 58 % pri 600 mg na dan in 37 % pri placebo.

V študiji shizofrenije so bile razlike med tehtano srednjo vrednostjo spremembe glede na osnovno vrednost v PANSS celotni lestvici (Positive and Negative Syndrome Scale) (učinek minus placebo) -8,16 pri jemanju 400 mg kvetiapina na dan in -9,29 pri jemanju 800 mg kvetiapina na dan. Tako nižji (400 mg/dan) kot tudi višji odmerek (800 mg/dan) kvetiapina nista bila močnejša v doseganju odziva, ki je definiran kot  $\geq$  30 % zmanjšanje glede na PANSS skupno lestvico v primerjavi s placebo. Pri maniji in shizofreniji so višji odmerki rezultirali v glede na vrednost manjše odzive.

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

Ni podatkov o vzdrževanju učinka ali o preprečevanju ponovitve bolezni pri tej starostni skupini.

#### *Klinična varnost*

V kratkoročnih pediatričnih preskušanih 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  $\geq$  7 % od osnovne telesne mase pri aktivnem kraku proti placebo so bile pri shizofreniji 17 % proti 2,5 % pri preskušanih za shizofrenijo in bipolarno manijo in 13,7 % proti 6,8 % pri preskušanju za bipolarno depresijo. Stopnje dogodkov, povezanih s samomorji, so bile v aktivnem kraku proti placebo 1,4 % proti 1,3 %, v preskušanih za bipolarno manijo 1,0 % proti 0 %, in v preskušanih bipolarnе 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*

Kratkotrajna odprta študija (n=380 bolnikov), ki so jo podaljšali na 26 tednov s kvetiapiinom in odmerki od 400 do 800 mg na dan je podala dodatne varnostne podatke. Poročali so o zvišanem krvnem tlaku pri otrocih in mladostnikih in povečanem apetitu, večjo pogostnost pri otrocih in mladostnikih so poročali pri pojavu ekstrapiramidalnih simptomov in povečanju koncentracije prolaktina v serumu v primerjavi z odraslimi (glejte poglavji 4.4 and 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 kvetiapiinom vsaj 26 tednov, je izpolnilo to merilo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po peroralnem vnosu se kvetiapin dobro absorbira in obsežno presnavlja. Biološka uporabnost kvetiapina se pri jemanju zdravila s hrano bistveno ne spremeni. Največje molarne koncentracije aktivnega presnovka norkvetiapina v stanju dinamičnega ravnovesja znašajo 35 % vrednosti, ugotovljene za kvetiapin. Farmakokinetika kvetiapina in norkvetiapina je v odobrenem območju odmerkov linearna.

### Porazdelitev

Približno 83 % kvetiapina je vezanega na plazemske beljakovine.

### Biotransformacija

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih. Po vnosu radioaktivno označenega kvetiapina predstavlja delež osnovne spojine v količini nespremenjenega zdravila, ki se izloči s sečem ali blatom, manj kot 5 %. Raziskave *in vitro* so pokazale, da je encim CYP3A4 najpomembnejši encim, ki je odgovoren za presnovo kvetiapina, ki poteka preko citokroma P450. Norkvetiapin nastaja in se izloča predvsem preko encima CYP3A4.

Približno 73 % radioaktivnosti se izloči s sečem in 21 % z blatom.

Ugotovljeno je bilo, da so kvetiapin in več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapinom) šibki zaviralci delovanja encimov človeškega citokroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4 *in vitro*. Zaviranje CYP *in vitro* so opazili samo pri koncentracijah, ki so približno 5- do 50-krat večje od koncentracij, ki so jih pri ljudeh ugotavljali pri razponu odmerkov od 300 do 800 mg/dan. Na podlagi teh *in vitro* rezultatov je malo verjetno, da bi kvetiapin pri sočasni uporabi z drugimi zdravili klinično pomembno zaviral presnovo drugega zdravila, ki poteka preko citokroma P450. Iz študij na živalih se zdi, da kvetiapin lahko inducira encime citokroma P450, vendar v specifičnih študijah medsebojnega delovanja pri bolnikih s psihozo po jemanju kvetiapina niso opazili nobenega 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 populacije

#### *Spol*

Kinetika kvetiapina se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

#### *Starejši*

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

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se je povprečni plazemski očistek kvetiapina zmanjšal za približno 25 % (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), toda individualne vrednosti očistka so bile znotraj območja za normalne osebe.

#### *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 pridobljeni pri 9 otrocih starih od 10-12 let in 12 mladostnikih, ki so se v stanju dinamičnega ravnovesja zdravili s 400 mg kvetiapina dvakrat na dan. V stanju dinamičnega ravnovesja so bile koncentracije normalnih plazemskih odmerkov kvetiapina pri otrocih in mladostnikih (starost od 10 do 17 let) podobne odraslim koncentracijam,  $c_{max}$  pa je bila pri otrocih na zgornji meji intervala opazovanega pri odraslih. AUC in  $c_{max}$  aktivnega presnovka norkvetiapina sta bili višji. Pri otrocih (starih od 10 do 12 let) so vrednosti znašale približno 62 % in 49 %, pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) pa so znašale 28 % in 14 % v primerjavi z odraslimi.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Iz številnih študij o genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* ni nobenih dokazov o genotoksičnosti kvetiapina. Pri laboratorijskih živalih so pri klinično pomembnih ravneh izpostavljenosti opazili naslednje spremembe, ki pa še niso bile potrjene v dolgoročnih kliničnih raziskavah: pri podganah so opazili nalaganje pigmenta v žlezo ščitnice; pri opicah vrste *Cynomolgus* so opazili hipertrofijo folikularnih celic ščitnice, zmanjšanje koncentracije T<sub>3</sub> v plazmi, zmanjšanje koncentracije hemoglobina ter zmanjšanje števila eritrocitov in levkocitov; pri psih pa so opazili motnost očesne leče in katarakto. (Za katarakte/zamotnitev očesne leče glejte poglavje 5.1).

V študiji embrio-fetalne toksičnosti pri kuncih je bila pojavnost karpalnega/tarzalnega upogiba pri plodu povečana. Ta učinek se je pojavil v prisotnosti očitnih učinkov na mater, kot je zmanjšano pridobivanje telesne mase. Ti učinki so bili vidni pri izpostavljenosti samic, ki je bila podobna ali rahlo večja v primerjavi z maksimalnim terapevtskim odmerkom pri ljudeh. Pomen te ugotovitve za človeka ni znan.

V študiji plodnosti pri podganah so opazili majhno zmanjšanje moške plodnosti in psevdogavidnost, dolgotrajna obdobja diestrusa, povečan prekoitalni interval in nižjo stopnjo brejosti. Ti učinki so povezani s povišanimi vrednostmi prolaktina in niso neposredno relevantni za človeka zaradi razlik med vrstami glede hormonskega nadzora reprodukcije.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### *Jedro tablete:*

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat,  
mikrokristalna celuloza,  
laktoza monohidrat,  
magnezijev stearat,  
povidon (K 29/32),  
hidratirani koloidni silicijev dioksid,  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A).

#### *Obloga tablete:*

hipromeloza,  
laktoza monohidrat,  
makrogol 4000,  
titanov dioksid (E171),  
rumeni železov oksid (E172) (samo za jakost 100 mg).

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju plastenke:

6 mesecev

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v PVC/PVDC/aluminijeve ali PVC/PE/PVDC/aluminijeve pretisne omote in vstavljene v škatlo ali pakirane v HDPE plastenki z navojno zaporko iz PP ali PE s sušilnim sredstvom (silikagel).

Velikosti pakiranj:

*100 mg in 300 mg filmsko obložene tablete:*

Pretisni omot: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100x1 [perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki], 120 ali 180 filmsko obloženih tablet.

Plastenka: 100, 120, 250 ali 500 filmsko obloženih tablet.

*200 mg filmsko obložene tablete:*

Pretisni omot: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100x1 [perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki], 120 ali 180 filmsko obloženih tablet.

Plastenka: 100, 250 ali 500 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

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

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

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/09/01997/001-044,056-066,078-088,100-110

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

Datum prve odobritve: 10.12.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 19.09.2013

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

06.07.2023