

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25, 100, 200, 300 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

25 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg laktoze in 0,031 mg sončno rumeno FCF (E110).
100 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 57 mg laktoze in 0,124 mg sončno rumeno FCF (E110).
200 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 113 mg laktoze.
300 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 170 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

25 mg: Svetlo oranžna, zaobljena, bikonveksna, filmsko obložena tableta, z vtisnjeno oznako »25« na eni strani in gladka na drugi.

100 mg: Svetlo oranžna, zaobljena, bikonveksna, filmsko obložena tableta, z vtisnjeno oznako »100« na eni strani in gladka na drugi.

200 mg: Bela do skoraj bela, zaobljena, bikonveksna, filmsko obložena tableta, z vtisnjeno oznako »200« na eni strani in gladka na drugi.

300 mg: Bledorumena, bikonveksna, filmsko obložena tableta v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako »300« na eni strani in gladka na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Loquen je indicirano za:

- zdravljenje shizofrenije,
- zdravljenje bipolarni motnje, vključno za
 - 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 predhodno odzivali na zdravljenje s kvetiapiinom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Režimi odmerjanja se za vsako indikacijo razlikujejo. Zato je treba zagotoviti, da bolniki prejmejo jasne informacije o ustreznem odmerku za njihovo bolezen.

Odrasli

Za zdravljenje shizofrenije

Za zdravljenje shizofrenije je treba zdravilo Loquen jemati dvakrat dnevno. Skupni dnevni odmerki za prve štiri dni zdravljenja so 50 mg (prvi dan), 100 mg (drugi dan), 200 mg (tretji dan) in 300 mg (četrti dan).

Po četrtem dnevu zdravljenja titirajte odmerek tako, da dosežete običajno učinkoviti odmerek, ki je od 300 do 450 mg dnevno. Glede na klinični odziv na zdravljenje in posameznikovo toleriranje zdravila, se lahko odmerek prilagaja v območju od 150 do 750 mg dnevno.

Za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji

Za zdravljenje epizod manije, povezanih z bipolarno motnjo je treba zdravilo Loquen jemati dvakrat dnevno. Skupni dnevni odmerki za prve štiri dni zdravljenja so 100 mg (prvi dan), 200 mg (drugi dan), 300 mg (tretji dan) in 400 mg (četrti dan). Nadaljnje prilagajanje odmerka do 800 mg dnevno do šestega dneva mora biti postopno; povečanje odmerka naj ne bo večje kot za 200 mg dnevno.

Glede na klinični odziv na zdravljenje in posameznikovo prenašanje zdravila se lahko odmerek prilagaja v območju od 200 do 800 mg dnevno. Običajno je učinkovit odmerek med 400 in 800 mg dnevno.

Za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji

Zdravilo Loquen je treba jemati enkrat dnevno pred spanjem. Celotni dnevni odmerki prve štiri dni zdravljenja so 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan). Priporočeni dnevni odmerek je 300 mg. 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. Zdravljenje z odmerki večjimi od 300 mg lahko uvede zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bipolarne motnje. Klinična preskušanja so pokazala, da lahko pri posameznih bolnikih, če nas skrbi toleranca, razmislimo o zmanjšanju odmerka na minimalno 200 mg.

Za preprečevanje recidiva bipolarne motnje

Pri bolniki, ki so se odzvali na akutno zdravljenje bipolarne motnje s kvetiapiinom, je priporočljivo za preprečevanje recidivov maničnih, depresivnih ali mešanih epizod pri bipolarni motnji terapijo nadaljevati z enakim odmerkom. Odmerek je mogoče prilagoditi glede na klinični odziv in prenašanje posameznega bolnika v razponu od 300 do 800 mg/dan dvakrat dnevno. Pomembno je, da za vzdrževalno zdravljenje uporabimo najmanjši še učinkovit odmerek zdravila.

Starejši bolniki

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

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

Pediatrična populacija

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerka.

Okvara jeter

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih. Zato se mora kvetiapin uporabljati previdno pri bolnikih z znano okvaro jeter, še posebej v začetnem obdobju odmerjanja.

Pri bolnikih z znano okvaro jeter naj bo začetni odmerek 25 mg/dan. Odmerek je treba nato povečevati vsak dan v korakih po 25 do 50 mg/dan, dokler ne dosežete učinkovitega odmerka glede na klinični odziv in toleranco na zdravilo pri posameznem bolniku.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Loquen lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez.

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasna uporaba zaviralcev citokroma P450 3A4, na primer zaviralcev proteaze HIV, azolnih antimikotikov, eritromicina, klaritromicina in nefazodona, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker ima kvetiapin več indikacij, je potrebno oceniti varnostni profil zdravila ob upoštevanju diagnoze posameznega bolnika in odmerka, ki ga prejema.

Pediatrična populacija

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

Poleg tega niso raziskane dolgoročne varnostne posledice zdravljenja s kvetiapihom za rast in dozorevanje, če zdravljenje traja več kot 26 tednov. Dolgoročne posledice za kognitivni in vedenjski razvoj niso znane.

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih zdravljenja shizofrenije, bipolarnе motnje in bipolarnе depresije pri otrocih in mladostnikih, je kvetiapin spremljala večja incidenca ekstrapiramidnih simptomov (EPS) kot placebo (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 popolnega umika bolezni. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je potrebno bolnike skrbno nadzirati, vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Poleg tega naj zdravniki upoštevajo možnost tveganja s samomorom povezanih dogodkov po nenadnem prenehanju zdravljenja s kvetiapihom, zaradi dejavnikov tveganja povezanih z boleznijo, ki jo zdravimo. Druga psihiatrična stanja, za katere se predpisuje kvetiapin, so prav tako lahko povezana s povečanim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov. Poleg tega so hkrati lahko prisotne tudi velike depresivne epizode. 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 s samomorom povezanih dogodkov in bolnikih, pri katerih je pred začetkom zdravljenja v veliki meri prisotno samomorilno razmišljanje. Takšne bolnike je treba med zdravljenjem skrbno nadzirati. Meta analiza s placebom nadzorovanih kliničnih študij uporabe 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 po 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 takšni simptomi pojavijo, se morajo nemudoma posvetovati z zdravnikom.

V kratkotrajnih s placebom nadzorovanih kliničnih študijah bolnikov z velikimi depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji so ugotovili večje tveganje za pojav s samomorom povezanih dogodkov pri mladih odraslih bolnikih (mlajših od 25 let), ki so jemali kvetiapin (3,0 %), kot pri tistih, ki so jemali placebo (0 %). Populacijska retrospektivna študija kvetiapina za zdravljenje bolnikov s hudo depresivno motnjo je pokazala večje tveganje za samopoškodovanje in samomor med bolniki, starimi 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 bolnikih z bipolarno motnjo povezan z večjo incidenco 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 zoprni nemir ter potreba po gibanju, pogosto hkrati z bolnikovo nezmožnostjo mirnega stanja ali sedenja. Pojav tega je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, ki se jim pojavijo ti simptomi, lahko povečanje odmerka škoduje.

Tardivna diskinezija

Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o možnosti zmanjšanja odmerka ali prenehanja zdravljenja s kvetiapiinom. Simptomi zapoznele diskinezije se lahko poslabšajo ali celo pojavijo po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Somnolenca in omotica

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

Ortostatska hipotenzija

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano s pojavom ortostatske hipotenzije in s tem povezano omotico (glejte poglavje 4.8), ki se, tako kot zaspanost, navadno pojavita v času začetnega prilagajanja odmerka. To lahko poveča pojavnost naključnih poškodb (padcev), zlasti pri starejših bolnikih. Zato je treba bolnike opozoriti na previdnost, dokler ne spoznajo možnih učinkov zdravljenja.

Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znanimi srčnožilnimi boleznimi, možganskožilnimi boleznimi ali drugimi boleznimi in motnjami, ki povečajo nagnjenost k hipotenziji. Če se pojavi ortostatska hipotenzija, pride v poštev zmanjšanje odmerka ali postopno titriranje, zlasti pri bolnikih s srčnožilnimi boleznimi.

Sindrom apneje med spanjem

Pri bolnikih, ki so uporabljali kvetiapin, je bil opisan sindrom apneje med spanjem. Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo depresive osrednjega živčevja in imajo apnejo v spanju v anamnezi ali imajo tveganje zanjo, npr. pri prekomerno težkih/debelih osebah in pri moških bolnikih.

Konvulzije

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih se incidenca konvulzij med bolniki, ki so se zdravili s kvetiapiinom in tistimi, ki so jemali placebo, ni razlikovala. Ni podatkov o incidenci konvulzij pri bolnikih s konvulzivno motnjo v anamnezi. Kot pri drugih antipsihotikih se priporoča previdnost pri zdravljenju bolnikov, ki imajo konvulzije v anamnezi (glejte poglavje 4.8).

Maligni nevroleptični sindrom

Pojav malignega nevroleptičnega sindroma povezujejo z zdravljenjem z antipsihotiki, vključno s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.8). Med kliničnimi znaki sindroma so hipertermija, spremembe duševnega stanja, mišična togost, nestabilno delovanje avtonomnega živčevja in povečane vrednosti kreatin-fosfokinaze. Če se pojavijo ti znaki, je treba prekiniti zdravljenje s kvetiapiinom in uvesti ustrezne zdravstvene ukrepe.

Serotoninski sindrom

Sočasna uporaba zdravila Loquen in drugih serotonergičnih zdravil, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepresivi, lahko povzroči serotoninski sindrom, ki lahko ogrozi življenje (glejte poglavje 4.5).

Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotoninergičnimi zdravili klinično upravičeno, se priporoča skrbno opazovanje bolnika, zlasti med začetkom zdravljenja in povečanjem odmerka. Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja, avtonomno nestabilnost, živčno-mišične motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

Če obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba glede na resnost simptomov razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Huda nevtropenija in agranulocitoza

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom so poročali o hudi nevtropeniji (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$). Huda nevtropenija se je v večini primerov pojavila v nekaj mesecih po začetku zdravljenja s kvetiapiinom. Povezave z odmerkom niso opazili. V obdobju po prihodu zdravila na trg so se nekateri primeri končali s smrtjo. Možna dejavnika tveganja za pojav nevtropenije sta predhodno majhno število belih krvničk in predhodna z zdravili povzročena nevtropenija. Vendar pa so se nekateri primeri pojavili tudi pri bolnikih brez obstoječih dejavnikov tveganja. Bolniki, ki imajo število nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$, morajo prenehati z zdravljenjem s kvetiapiinom. Pri bolnikih je potrebno spremljati znake in simptome okužbe in preverjati število nevtrofilcev (dokler ne preseže $1,5 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 5.1).

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

Bolnikom je treba naročiti, da morajo nemudoma obvestiti zdravnika, če se jim kadar koli med zdravljenjem s kvetiapiinom 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

Aktivni presnovek kvetiapina norkvetiapin ima zmerno do močno afiniteto za več podvrst muskarinskih receptorjev. To vpliva na pojav neželenih učinkov, ki odražajo antiholinergične učinke, če je kvetiapin uporabljen v priporočenih odmerkih, če je uporabljen sočasno z drugimi zdravili, ki imajo antiholinergične učinke in v primeru prevelikega odmerjanja. Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki imajo antiholinergične (muskarinske) učinke.

Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo zdaj ali v anamnezi retenco urina, klinično pomembno hipertrofijo prostate, zaporo črevesa ali sorodne motnje, zvišan očesni tlak ali glavkom z ozkim zakotjem (glejte poglavja 4.5, 4.8, 5.1 in 4.9).

Medsebojno delovanje

Glejte poglavje 4.5.

Sočasna uporaba kvetiapina z močnim induktorjem jetrnih encimov, na primer s karbamazepinom ali fenitoinom, močno zmanjša koncentracije kvetiapina v plazmi, kar bi lahko vplivalo na učinkovitost zdravljenja s kvetiapiinom. Pri bolnikih, ki jemljejo induktor jetrnih encimov, se sme uvesti zdravljenje s kvetiapiinom samo, če zdravnik meni, da koristi uporabe kvetiapina odtehtajo tveganje zaradi ukinitve induktorja jetrnih encimov. Vsakršne spremembe zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov morajo biti postopne in če je potrebno, ga je treba zamenjati z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. z natrijevim valproatom).

Telesna masa

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kvetiapiinom, so poročali o povečanju telesne mase, zato jih je potrebno opazovati in klinično primerno spremljati v skladu z veljavnimi navodili za antipsihotike (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Hiperglikemija

Redko so poročali o hiperglikemiji in/ali pojavu ali poslabšanju sladkorne bolezni, občasno povezane s ketoacidozo ali komo; vključno z nekaterimi smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih je prišlo do predhodnega povečanja telesne mase, ki je lahko bila predispozicijski faktor. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in tistih z dejavniki tveganja za razvoj sladkorne bolezni se zato priporoča ustrezno klinično spremljanje. Bolnike zdravljene z antipsihotiki, vključno s kvetiapiinom, je potrebno opazovati za znake in simptome hiperglikemije (kot je polidipsija, poliurija, polifagija in šibkost). Bolnike z diabetesom ali znanimi dejavniki tveganja za razvoj diabetesa je potrebno redno spremljati zaradi možnega poslabšanja nadzora glukoze. Redno je potrebno spremljati tudi telesno maso.

Lipidi

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

Podaljšanje intervala QT

V kliničnih preskušanjih in pri predpisovanju zdravila skladno s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, uporaba kvetiapina ni bila povezana s trdovratnim povečanjem absolutne dolžine intervala QT. Po začetku trženja so poročali o podaljšanju intervala QT pri uporabi kvetiapina v terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 4.8) in prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Kot pri drugih antipsihotikih je potrebna previdnost pri predpisovanju kvetiapina bolnikom, ki imajo bolezen srca in ožilja ali podaljšanje intervala QT v družinski anamnezi. Potrebna je tudi previdnost pri predpisovanju kvetiapina skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, ali skupaj z nevroleptiki, še posebej pri starostnikih, pri bolnikih s sindromom kongenitalno podaljšanega intervala QT ter pri tistih s kongestivnim srčnim popuščanjem, srčno hipertrofijo, 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

Med zdravljenjem s kvetiapiinom so zelo redko poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCARs), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), akutno generalizirano eksantematozno pustulozo (AGEP), multiformnim eritemom (EM) in kožno reakcijo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), ki so lahko smrtno nevarni ali smrtni. Hudi kožni neželeni učinki se po navadi pokažejo 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 možne eozinofilije ali nevtrofilije. Večina teh reakcij se je pojavila v 4 tednih po začetku zdravljenja s kvetiapiinom, nekatere reakcije DRESS pa so se pojavile v 6 tednih po začetku zdravljenja s kvetiapiinom. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na takšne hude kožne reakcije, je treba zdravljenje s kvetiapiinom nemudoma prekiniti ter razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Odtegnitev

Po nenadnem prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom, so opisali akutne odtegnitvene simptome, na primer nespečnost, navzeo, glavobol, drisko, bruhanje, vrtoglavico in razdražljivost. Priporočeno je postopno, najmanj eno ali dvotedensko, prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

Kvetiapiin ni odobren za zdravljenje bolnikov s psihozo v povezavi z demenco.

V randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanjih so pri skupini bolnikov z demenco med jemanjem nekaterih atipičnih antipsihotikov opazili približno 3-kratno povečanje tveganja za možganskožilne neželene dogodke. Mehanizem v ozadju tega povečanega tveganja ni znan. Povečanega tveganja ni mogoče izključiti za druge antipsihotike ali druge populacije bolnikov. Kvetiapiin je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za možgansko kap.

V metaanalizi atipičnih antipsihotikov so poročali, da je pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, večje tveganje za smrt v primerjavi s tistimi, ki prejemajo placebo. Incidenca smrtnosti pri bolnikih, ki so jih zdravili s kvetiapiinom v dveh 10-tedenskih s placebom nadzorovanih študijah, je bila 5,5-odstotna v primerjavi s 3,2-odstotno v skupini s placebom pri enaki populaciji bolnikov (n = 710, povprečna starost 83 let, interval 56 – 99 let). Bolniki v teh preskušanjih so umrli zaradi več različnih razlogov, ki so bili skladni s pričakovanji za takšno populacijo ljudi.

Starejši bolniki s Parkinsonovo boleznijo (PB)/parkinsonizmom

Populacijska retrospektivna študija kvetiapina za zdravljenje bolnikov s hudo depresivno motnjo (MDD - Major Depressive Disorder) je pokazala večje tveganje za smrt med uporabo kvetiapina pri bolnikih, starejših od 65 let. Te povezave ni bilo, če v analizo niso bili vključeni bolniki s PB. Pri predpisovanju kvetiapina starejšim bolnikom s PB je potrebna previdnost

Disfagija

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

Zaprto in zapora črevesa

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

Venska tromboembolija (VTE)

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

Pankreatitis

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila so poročali o pojavu pankreatitisa. Med poročili v obdobju trženja zdravila, čeprav dejavniki tveganja niso bili prisotni pri vseh, je imelo veliko bolnikov dejavnike, za katere je znano, da so povezani s pankreatitisom, kot so povečane vrednosti trigliceridov (glejte poglavje 4.4), žolčne kamne in uživanje alkohola.

Dodatne informacije

Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z valproatom ali litijem pri akutnih zmernih do hudih epizodah manjše so omejeni, vendar so bolniki dobro prenašali kombinirano terapijo (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatki so pokazali aditivni učinek v tretjem tednu.

Nepravilna uporaba in zloraba

Poročali so o primerih nepravilne uporabe in zlorabe. Pri bolnikih z anamnezo zlorabe alkohola in zdravil je pri predpisovanju kvetiapina potrebna previdnost.

Pomožna(e) snov(i)

Laktoza

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

Natrij

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

25, 100 mg:

Sončno rumeno FCF

To zdravilo vsebuje sončno rumeno FCF (E110) in lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glede na to, da kvetiapin deluje predvsem na osrednje živčevje, je potrebna previdnost pri uporabi kvetiapina v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje, in z uživanjem alkohola.

Kvetiapin je treba uporabljati previdno v kombinaciji s serotoninergičnimi zdravili, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepresivi, saj obstaja večje tveganje serotoninškega sindroma, ki lahko ogrozi življenje (glejte poglavje 4.4).

Previdnost je potrebna pri bolnikih, zdravljenih z drugimi zdravili, ki imajo antiholinergične (muskarinske) učinke (glejte poglavje 4.4).

Za presnovo kvetiapina s citokromom P450 je predvsem odgovoren encim citokroma P450, (CYP) 3A4. V študiji medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba kvetiapina (odmerek 25 mg) s ketokonazolom, zaviralcem CYP3A4, povzročila 5- do 8-kratno povečanje vrednosti AUC za kvetiapin. Sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP3A4 je zato kontraindicirana. Prav tako med zdravljenjem s kvetiapihom ni priporočljivo piti grenivkin sok.

V preskušanju s ponavljajočimi se odmerki za oceno farmakokinetike kvetiapina, uporabljenega pred in med zdravljenjem s karbamazepinom (znanim induktorjem jetrnih encimov), so pri bolnikih ugotovili, da je sočasna uporaba karbamazepina pomembno povečala očistek kvetiapina. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapihu (izmerjeno z vrednostjo AUC) v povprečju na 13-odstotno izpostavljenost glede na uporabo samega kvetiapina; pri nekaterih bolnikih so opazili še večji učinek. Kot posledica tega medsebojnega delovanja se lahko znižajo plazemske koncentracije, to pa lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapihom.

Sočasno zdravljenje s kvetiapihom in fenitoinom, ki je prav tako induktor mikrosomskih encimov, je povzročilo izrazito povečanje očistka kvetiapina – za približno 450 %. Pri bolnikih, ki jemljejo induktor jetrnih encimov, se sme uvesti zdravljenje s kvetiapihom samo, če zdravnik meni, da koristi uporabe kvetiapina odtehtajo tveganje zaradi ukinitve induktorja jetrnih encimov. Vsakršne spremembe zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov morajo biti postopne in če je potrebno, ga je treba zamenjati z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. z natrijevim valproatom) (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasnem jemanju kvetiapina z antidepresivom imipraminom (znanim zaviralcem CYP2D6) ali fluoksetinom (znanim zaviralcem CYP3A4 in CYP2D6) se farmakokinetika kvetiapina ni znatno spremenila.

Pri sočasnem jemanju kvetiapina z antipsihotikoma risperidonom ali haloperidolom se farmakokinetika kvetiapina ni znatno spremenila. Sočasna uporaba kvetiapina in tioridazina je povzročila povečanje očistka kvetiapina za približno 70 %.

Po sočasnem jemanju s cimetidinom se farmakokinetika kvetiapina ni spremenila. Farmakokinetika litija se pri sočasnem jemanju s kvetiapihom ni spremenila.

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

Sočasno jemanje natrijevega valproata in kvetiapina ne spremeni njune farmakokinetike v klinično pomembnem obsegu. Retrospektivna študija pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli valproat, kvetiapih, ali oba, je pokazala večjo stopnjo pojavnosti levkopenije in nevtropenije v skupini, ki je bila deležna kombiniranega zdravljenja v primerjavi s skupinami z monoterapijo.

Formalne študije medsebojnega delovanja s pogosto uporabljenimi zdravili za srce in ožilje niso bile opravljene.

Ko se kvetiapih uporablja sočasno z učinkovinami, za katere je znano, da povzročajo neravnovesje elektrolitov ali podaljšujejo interval QT, je potrebna previdnost.

Poročajo o lažno pozitivnih rezultatih encimskih preiskav (EIA) za določanje metadona in tricikličnih antidepresivov pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapih. 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). Kvetiapih se sme zato uporabljati med nosečnostjo le, če koristi zdravljenja upravičujejo možna tveganja.

Tretje trimesečje

Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno s kvetiapihom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertenziji, hipotenziji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Zato je treba novorojenca skrbno spremljati.

Dojenje

Na podlagi zelo omejenih podatkov iz objavljenih poročil o izločanju kvetiapina v materino mleko pri človeku kaže, da je izločanje kvetiapina v terapevtskih odmerkih nekonsistentno. Zaradi pomanjkanja zanesljivih podatkov se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja s kvetiapihom, upošteva se koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Glede na to, da kvetiapin deluje predvsem na osrednje živčevje, bi lahko oviral dejavnosti, pri katerih je potrebna miselna zbranost. Bolnikom je zato treba svetovati, naj ne vozijo in ne uporabljajo strojev, dokler ne ugotovijo svoje individualne občutljivosti za ta učinek.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki kvetiapina, o katerih so najpogosteje poročali ($\geq 10\%$), so somnolenca, omotičnost, glavobol, suha usta, 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 kvetiapihom, 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 kvetiapihom

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena tako: 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 iz razpoložljivih podatkov).

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

				povezana motnja hranjenja		
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica ^{4,16} , zaspanost ^{2,16} , glavobol, ekstrapiramidni simptomi ^{1,21}	dizartrija	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, zapoznela (tardivna) diskinezija ^{1,5} , sinkopa ^{4,16} , stanje zmedenosti			
<i>Srčne bolezni</i>		tahikardija ⁴ , palpitacije ²³	podaljšanje QT ^{1,12,18} , bradikardija ³²			kardiomiopatija, miokarditis
<i>Očesne bolezni</i>		zamegljen vid				
<i>Žilne bolezni</i>		ortostatska hipotenzija ^{4,16}		venska tromboembolija ²		možganska kap ³³
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja ²³	rinitis			
<i>Bolezni prebavil</i>	suha usta	zaprtost, dispepsija, bruhanje ²⁵	disfagija ⁷	pakreatitis ¹ , zapora črevesa/ileus		
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) v serumu ³ , zvišanje gama-GT ³	zvišanje aspartat-aminotransferaze (AST) v serumu ³	zlatenica ⁵ , hepatitis		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>					angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS), kožni vaskulitis
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>					rabdomioliza	
<i>Bolezni sečil</i>			zastoj urina			
<i>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</i>						neonatalni odtegnitveni sindrom ³¹
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			spolna disfunkcija	priapizem, galaktoreja, oteklost dojk, menstruacijske motnje		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	odtegnitveni (prekinitveni) simptomi ^{1,9}	blaga astenija, periferni edemi, razdražljivost, zvišana telesna temperatura		maligni nevroleptični sindrom ¹ , hipotermija		
<i>Preiskave</i>				zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi ¹⁴		

¹ Glejte poglavje 4.4.

² Nastopi lahko somnolenca, ki se običajno pojavi v prvih dveh tednih zdravljenja, vendar večinoma mine ob nadaljnji uporabi kvetiapina.

³ Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali kvetiapin, so opazili asimptomatsko povečanje vrednosti (premik iz normalnih na $> 3 \times \text{ULN}$ kadarkoli) serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama-glutamyltransferaze. Ta povečanja so ponavadi izginila ob nadaljnjem zdravljenju s kvetiapihom.

⁴ Kot drugi antipsihotiki z zaviralnim delovanjem na adrenergične receptorje alfa₁ lahko kvetiapin, predvsem v začetnem obdobju prilagajanja odmerkov, pogosto povzroči ortostatsko hipotenzijo, povezano z omotico, tahikardijo in pri nekaterih bolnikih sinkopo (glejte poglavje 4.4).

⁵ Podatki za izračun pogostnosti navedenih neželenih učinkov so pridobljeni samo iz obdobja po prihodu kvetiapina na trg.

⁶ Ob vsaj eni meritvi je koncentracija glukoze v krvi na tešče $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/l}$) ali koncentracija glukoze v krvi v neteščem stanju $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$).

⁷ Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so zabeležili samo v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.

⁸ Na podlagi $>7\%$ povečanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. Pojavi se pretežno v prvih tednih zdravljenja pri odraslih.

⁹ V akutnem, s placebom kontroliranim kliničnem preskušanju (monoterapija), kateri je ocenjeval odtegnitvene sindrome, so opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, navzeo, glavobol, drisko, bruhanje, omotico in razdražljivost. Incidenca simptomov se je značilno zmanjšala po enem tednu po odtegnitvi.

¹⁰ Trigliceridi $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/l}$) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/l}$) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru.

¹¹ Holesterol $\geq 240 \text{ mg/dl}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 5,172 \text{ mmol/l}$) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru. Povečanje LDL holesterola $\geq 30 \text{ mg/dl}$ ($\geq 0,769 \text{ mmol/l}$) je bilo opisano v zelo pogostih primerih. Povprečna sprememba pri bolnikih, ki imajo to povečanje je bila $41,7 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,07 \text{ mmol/l}$).

¹² Glejte besedilo spodaj.

¹³ Število trombocitov vsaj enkrat $< 100 \times 10^9/\text{l}$.

¹⁴ Na podlagi poročil o neželenih učinkih v kliničnih preskušanjih. Zvišanje krvnih vrednosti kreatin - fosfokinaze, ki ni povezana z malignim nevroleptičnim sindromom.

¹⁵ Nivo prolaktina (bolniki > 18 let); $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) moški; $30 \mu\text{g/l}$ ($> 1304,34 \text{ pmol/l}$) ženske ob katerem koli času.

¹⁶ Lahko povzroči padce.

¹⁷ Holesterol HDL: $< 40 \text{ mg/dl}$ ($1,025 \text{ mmol/l}$) moški; $< 50 \text{ mg/dl}$ ($1,282 \text{ mmol/l}$) ženske kadar koli.

¹⁸ Pojav bolnikov, ki imajo spremembo QTc iz $< 450 \text{ msek}$ na $\geq 450 \text{ msek}$ z $\geq 30 \text{ msek}$ povečanjem. V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih s kvetiapihom je bila povprečna sprememba in pojav bolnikov, ki imajo klinično značilno spremembo QT, podobna med placebom in kvetiapihom.

¹⁹ Sprememba v vrednostih vsaj enkrat iz $> 132 \text{ mmol/l}$ na $\leq 132 \text{ mmol/l}$.

²⁰ O primerih samomorilnega razmišljanja in samomorilnega vedenja so poročali med jemanjem kvetiapina ali zgodaj po prenehanju jemanja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

²¹ Glejte poglavje 5.1.

²² Znižanje hemoglobina na ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) pri moških in ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) pri ženskah vsaj enkrat se je pojavilo pri 11 % bolnikov, ki so prejeli kvetiapin pri vseh kliničnih preskušanjih, vključno z odprtimi raziskavami. Pri teh bolnikih je povprečno največje znižanje hemoglobina kadarkoli -1,5 g/dl.

²³ O tem so navadno poročali ob tahikardiji, omotici, ortostatski hipotenziji in/ali osnovni kardio/respiratorni bolezni.

²⁴ Na podlagi sprememb iz normalne izhodiščne na potencialno klinično pomembno vrednost kadarkoli v vseh kliničnih študijah. Spremembe celokupnega T4, prostega T4, celokupnega T3 in prostega T3 so opredeljene kot $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) in sprememba TSH kot $> 5 \text{ mIU/l}$ kadar koli.

²⁵ Na podlagi večje pogostnosti bruhanja med starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let).

²⁶ Na podlagi spremembe števila nevtrofilcev iz $\geq 1,5 \times 10^9 / \text{l}$ v izhodišču na $< 0,5 \times 10^9 / \text{l}$ kadar koli med zdravljenjem in na podlagi bolnikov s hudo nevtropenijo ($< 0,5 \times 10^9 / \text{l}$) in okužbo tekom vseh kliničnih raziskav s kvetiapihom (glejte poglavje 4.4).

²⁷ Na podlagi sprememb iz normalne izhodiščne na potencialno klinično pomembno vrednost kadar koli v vseh kliničnih testiranjih. Sprememba eozinofilcev je definirana kot $> 1 \times 10^9$ celic/l kadarkoli.

²⁸ Na podlagi spremembe iz normalne izhodiščne na potencialno klinično pomembno vrednost kadar koli v vseh kliničnih študijah. Sprememba WBC je definirana kot $\leq 3 \times 10^9$ celic/l kadar koli.

²⁹ Na podlagi poročil o neželenih dogodkih metaboličnega sindroma iz vseh kliničnih testiranj s kvetiapihom.

³⁰ Pri nekaterih bolnikih v kliničnih raziskavah se je poslabšal več kot en metaboličen faktor teže, krvne glukoze in lipidov (glejte poglavje 4.4).

³¹ Glejte poglavje 4.6.

³² Lahko se pojavi ob ali kmalu po uvedbi zdravljenja in je povezan s hipotenzijo in/ali sinkopo. Pogostnost temelji na poročilih o neželenih učinkih za bradikardijo in povezane dogodke v vseh kliničnih študijah s kvetiapihom.

³³ Na podlagi ene retrospektivne nerandomizirane epidemiološke študije.

Pri uporabi nevroleptikov so poročali o primerih podaljšanja intervala QT, ventrikularne aritmije, nenadne nepojasnjene smrti, srčnega zastoja in torsade de pointes, ki veljajo za učinke zdravil iz te skupine.

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

Pediatrična populacija

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

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

Pogostnosti neželenih dogodkov so razvrščene takole: 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 ¹	
Presnovne in prehranske motnje	povečan apetit	
Bolezni živčevja	ekstrapiramidni simptomi ^{3,4}	sinkopa
Žilne bolezni	zvišanje krvnega tlaka ²	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinitis
Bolezni prebavil	bruhanje	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		razdražljivost ³

¹ Vrednosti prolaktina (bolniki, stari < 18 let): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) moški, > 26 µg/l (> 1.130,428 pmol/l) ženske kadar koli. Pri manj kot 1 % bolnikov se je koncentracija prolaktina zvišala na > 100 µg/l.

² Na podlagi zgornjih sprememb klinično značilni pragi (prirejeno po merilih *National Institutes of Health*) ali zvišanja sistoličnega tlaka > 20 mmHg ali diastoličnega tlaka > 10 mmHg kadar koli v dveh akutnih (3- do 6-tedenskih) s placebom kontroliranih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih.

³ Opomba: Pogostnost se ujema z ugotovljeno pri odraslih, toda pri otrocih in mladostnikih ima lahko drugačne klinične posledice kot pri odraslih.

⁴ Glejte poglavje 5.1.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja, o katerih so poročali, so na splošno ustrezali pretirano izraženim že znanim farmakološkim učinkom učinkovine, npr. zaspanost in sedacija, tahikardija, hipotenzija in antiholinergični učinki.

Preveliko odmerjanje lahko vodi do podaljšanja intervala QT, konvulzij, statusa epilepticusa, rabdomiolize, depresije dihanja, zastoja urina, zmedenosti, delirija in/ali agitiranosti, kome in smrti. Učinki prevelikega odmerjanja lahko bolj ogrožajo bolnike z obstoječo hudo srčno-žilno boleznijo (glejte poglavje 4.4, Ortostatska hipotenzija).

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Za kvetiapin ni specifičnega antidota. V primeru hudih znakov je treba upoštevati možnost, da je bolnik zaužil več zdravil hkrati, priporoča se uporaba postopkov intenzivne nege, vključno z vzpostavljanjem in ohranjanjem odprtih dihalnih poti, zagotavljanjem ustrezne oksigenacije in ventilacije ter spremljanjem in podporo srčnožilnega sistema.

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

Možnosti preprečevanja absorpcije pri prevelikem odmerjanju zdravila niso preučevali, vendar prideta v poštev izpiranje želodca, in sicer ob hudi zastrupitvi in če je mogoče, v eni uri od zaužitja. Lahko se razmisli o dajanju aktivnega oglja.

V primeru prevelikega odmerjanja kvetiapina, se refraktorna hipotenzija zdravi s primernimi ukrepi, kot so uporaba intravenskih tekočin in/ali simpatomimetikov. Izogibati se je treba adrenalinu in dopaminu, ker lahko beta stimulacija poslabša hipotenzijo v primeru s kvetiapiinom povzročene alfa blokade.

Dokler bolnik ne okreva, je potrebno pozorno spremljanje in zdravniški nadzor.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Oznaka ATC: N05AH04.

Mehanizem delovanja

Kvetiapiin je atipični antipsihotik.

Kvetiapiin in aktivni presnovek norkvetiapiin v človeški plazmi delujeta na številne nevrottransmitterske receptorje. Kvetiapiin in norkvetiapiin kažeta afiniteto za možganske serotoninske receptorje (5-HT₂) in za dopaminske receptorje D₁ in D₂. Ta kombinacija antagonizma receptorjev z večjo selektivnostjo za receptorje 5-HT₂ kot za receptorje D₂ naj bi prispevala h kliničnim antipsihotičnim lastnostim kvetiapina in majhni verjetnosti za pojav ekstrapiramidnih stranskih učinkov (EPS) v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Kvetiapiin in norkvetiapiin nimata upoštevanja vredne afinitete za benzodiazepinske receptorje, imata pa veliko afiniteto za histaminske in adrenergične receptorje alfa₁ in zmerno afiniteto za adrenergične receptorje alfa₂. Kvetiapiin ima tudi majhno afiniteto za muskarinske receptorje ali je sploh nima, norkvetiapiin pa ima zmerno do veliko afiniteto za več muskarinskih receptorjev in to lahko pojasni antiholinergične (muskarinske) učinke. K terapijski antidepresivni učinkovitosti kvetiapina morda pripomore norkvetiapiin z zavrtjem NET in delnim agonističnim delovanjem na mestih 5-HT_{1A}.

Farmakodinamični učinki

Kvetiapiin se je izkazal za aktivnega v testih antipsihotičnega delovanja, kot je preskus pogojenega izogibanja. Poleg tega blokira delovanje dopaminskih agonistov, kar so merili z vedenjskimi metodami ali elektrofiziološko, in zviša koncentracije dopaminskih presnovkov, kar je nevrokemični indeks zavore receptorjev D₂.

V predkliničnih testih, s katerimi je mogoče napovedati ekstrapiramidne stranske učinke, se je kvetiapiin razlikoval od tipičnih antipsihotikov in je imel atipičen profil. Kvetiapiin namreč ne povzroča izrazite občutljivosti dopaminskih receptorjev D₂ pri kronični uporabi in vodi samo do šibke katalapsije pri odmerkih, ki sicer učinkovito zavirajo dopaminske receptorje D₂. Pri kronični uporabi je kvetiapiin pokazal selektivnost za limbični sistem, saj je povzročil depolarizacijsko blokado mezolimbicnih nevronov, ne pa tudi nigrostriatnih nevronov, ki tudi vsebujejo dopamin. Kvetiapiin ima tudi minimalno nagnjenost k povzročanju distonije po akutni ali kronični uporabi, kar so preučevali pri opicah *Cebus*, ki so bile pred tem senzibilizirane s haloperidolom ali pa še niso prejemale zdravila (glejte poglavje 4.8).

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

V treh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo, kjer so uporabljali različne odmerke kvetiapina, ni bilo nikakršnih razlik v incidenci ekstrapiramidnih simptomov ali v sočasni uporabi antiholinergikov med skupino, ki se je zdravila s kvetiapiinom, in skupino, ki je prejemale placebo. S placebom nadzorovano preskušanje za ovrednotenje stalnih odmerkov kvetiapina

v razponu od 75 do 750 mg/dan ni pokazalo nikakršnih znakov povečanja ekstrapiramidnih simptomov ali sočasne uporabe antiholinergikov. Dolgoročna učinkovitost kvetiapina pri preprečevanju ponovitev bolezni ni bila potrjena v slepih kliničnih preskušanjih. V odprtih kliničnih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo pa je kvetiapin učinkovito ohranjal doseženo klinično izboljšanje med nadaljnjo terapijo pri bolnikih, ki so se odzvali na začetno zdravljenje, kar kaže na določeno dolgotrajno učinkovitost tega zdravila.

Bipolarna motnja

V štirih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih za ovrednotenje odmerkov kvetiapina do 800 mg/dan za zdravljenje zmernih do hudih epizod manije, pri čemer so v prvih dveh uporabljali monoterapijo, v drugih dveh pa kombinirano terapijo z litijem ali divalproeksom, ni bilo nikakršnih razlik v incidenci ekstrapiramidnih simptomov ali sočasni uporabi antiholinergikov med skupino, ki se je zdravila s kvetiapiinom, in skupino, ki je dobivala placebo.

Pri zdravljenju zmernih do hudih epizod manije je v dveh preskušanjih monoterapije kvetiapin pokazal boljšo učinkovitost od placeba pri zmanjšanju simptomov manije po 3 in 12 tednih. Nimamo pa podatkov iz dolgoročnih študij, ki bi kazali na učinkovitost kvetiapina pri preprečevanju poznejših epizod manije ali depresije. Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z divalproeksom ali litijem pri zdravljenju zmernih do hudih epizod manije po 3 in 6 tednih so omejeni, vendar so bolniki dobro prenašali kombinirano terapijo. Podatki so pokazali aditivni učinek v tretjem tednu. Neka druga študija ni pokazala aditivnega delovanja v šestem tednu.

Povprečna mediana odmerka kvetiapina v zadnjem tednu zdravljenja pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, je bila približno 600 mg/dan in približno 85 % bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, je jemalo odmerke od 400 do 800 mg/dan.

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 zdravila s takojšnjim sproščanjem kvetiapina pri bolnikih 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 odmerka kvetiapina s takojšnjim sproščanjem, in tistimi, ki so prejeli 600 mg odmerka.

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. Kvetiapin 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 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 % 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 trajajoče zdravljenje), v kateri so ocenjevali preprečevanje ponovitve bolezni pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi epizodami sprememb razpoloženja, je bil kvetiapin 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 kvetiapin, 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 se prehod na zdravljenje z litijem ne zdi povezan s podaljšanjem časa do ponovitve z razpoloženjem povezanega dogodka.

Klinična preskušanja so pokazala, da je kvetiapin učinkovit pri shizofreniji in maniji, 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 kvetiapin vezan na receptorjih 5-HT₂ in D₂ do 12 ur. Varnosti in učinkovitosti dnevnih 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 incidenca ekstrapiramidnih simptomov podobna placebo (shizofrenija: 7,8 % za kvetiapin in 8,0 % za placebo; bipolarna manija: 11,2 % za kvetiapin in 11,4 % za placebo). Višje stopnje ekstrapiramidnih simptomov so opazili pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom, v kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri veliki depresivni motnji in bipolarni depresiji. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih preskušanjih bolnikov z bipolarno depresijo, je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov 8,9 % za kvetiapin v primerjavi s 3,8 % za placebo. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih z monoterapijo pri veliki depresivni motnji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov 5,4 % za kvetiapin (s podaljšanim sproščanjem) in 3,2 % za placebo. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri starejših bolnikih z monoterapijo pri veliki depresivni motnji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov 9,0% za kvetiapin (s podaljšanim sproščanjem) in 2,3% za placebo. Pri bipolarni depresiji in pri veliki depresivni motnji je incidenca posameznih neželenih dogodkov (npr. akatizija, ekstrapiramidna motnja, tremor, diskinezija, distonija, nemir, nenadzorovano krčenje mišic, psihomotorična hiperaktivnost in mišična togost) ni presegla 4 % v nobeni skupini zdravljenja.

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih študijah s stalnim odmerkom (50 mg/dan do 800 mg/dan) (v razponu od 3 do 8 tednov), je bilo povprečno povečanje telesne mase za bolnike, zdravljen s kvetiapiinom, med 0,8 kg za 50 mg dnevni odmerek do 1,4 kg za 600 mg dnevni odmerek (z manjšim povečanjem za 800 mg dnevni odmerek), v primerjavi z 0,2 kg za bolnike, zdravljen s placebom. Odstotek bolnikov, zdravljenih s kvetiapiinom, ki je pridobil ≥ 7 % telesne mase, je bil v razponu od 5,3 % za 50 mg dnevni odmerek do 15,5 % za 400 mg dnevni odmerek (z manjšim povečanjem za 600 in 800 mg dnevni odmerek), v primerjavi s 3,7 % za bolnike, ki so prejeli placebo.

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 več neželenih učinkov s kombinacijo kvetiapina (s podaljšanim sproščanjem) in litija (63 % v primerjavi z 48 % s kvetiapiinom (s podaljšanim sproščanjem) 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 (s podaljšanim sproščanjem) z dodatkom litija (12,7 %) kot v skupini, ki je prejela kvetiapin (s podaljšanim sproščanjem) z dodatkom placeba (5,5 %). Poleg tega je bil ob koncu zdravljenja delež povečanja telesne mase (≥ 7 %) v skupini z dodatkom litija večji (8,0 %) kot v skupini z dodatkom placeba (4,7 %).

Dolgotrajna preskušanja preprečevanja recidiva so imela odprto obdobje (v razponu od 4 do 36 tednov), med katerim so bolnike zdravili s kvetiapiinom, nato pa je sledilo randomizirano odtegnitveno obdobje, v katerem so bolnike randomizirali bodisi v kvetiapin ali placebo. Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino, ki je prejela kvetiapin, so povprečno pridobili 2,56 kg telesne mase v odprtem obdobju, do 48. tedna obdobja randomizacije pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 3,22 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja. Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino, ki je

prejemala placebo, so povprečno pridobili 2,39 kg telesne mase v odprtem obdobju, do 48. tedna obdobja randomizacije pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 0,89 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja.

V s placebom nadzorovanih študijah pri starostnikih s psihotičnimi motnjami v povezavi z demenco, incidenca možganskožilnih neželenih učinkov na 100 bolnikov-let pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, ni bila večja kot pri tistih, ki so dobivali placebo.

V vseh kratkotrajnih s placebom nadzorovanih preskušanjih monoterapije pri bolnikih z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ je bila incidenca vsaj ene pojavitve števila nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9-odstotna pri bolnikih, ki so dobivali kvetiapin, v primerjavi z 1,5-odstotno pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Incidenca sprememb na $>0,5 - <1,0 \times 10^9/l$ je bila enaka (0,2-odstotna) pri bolnikih zdravljenih s kvetiapiinom in pri bolnikih, ki so prejemali placebo. V vseh kliničnih preskušanjih (nadzorovanih s placebom, odprtih, primerjalnih) je bila pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ incidenca vsaj ene pojavitve števila nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9-odstotna, incidenca od $< 0,5 \times 10^9/l$ pa je bila 0,21-odstotna pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom.

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z odmerkom povezanim znižanjem ravni ščitničnih hormonov. Incidenca sprememb TSH je bila 3,2 % s kvetiapiinom v primerjavi z 2,7 % s placebom. Incidenca recipročnih, potencialno klinično pomembnih sprememb T_3 ali T_4 in TSH je bila v teh preskušanjih redka in opažene spremembe ravni ščitničnih hormonov niso bile povezane s klinično simptomatskim hipotiroidizmom.

Znižanje celotnega in prostega T_4 je bilo največje v prvih šestih tednih zdravljenja s kvetiapiinom. Med dolgotrajnim zdravljenjem pa ni prišlo do dodatnega znižanja. V približno 2/3 vseh primerov je učinek na celotni in prosti T_4 po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom izginil, ne glede na trajanje zdravljenja.

Katarakte/zamotnitev očesne leče

V kliničnih preskušanjih za oceno kataraktogenega potenciala kvetiapina (200 do 800 mg/dan) v primerjavi z risperidonom (2 do 8 mg/dan) pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo, ni bil odstotek bolnikov z večjo stopnjo motnosti očesne leče nič večji v skupini s kvetiapiinom (4 %) v primerjavi z risperidonom (10 %) za vse bolnike, ki so bili izpostavljeni vsaj 21 mesecev.

Pediatrična populacija

Klinična učinkovitost

Učinkovitost in varnost kvetiapina so preučevali v 3 tedenski, s placebom nadzorovani študiji zdravljenja manije ($n = 284$ bolnikov iz ZDA, starih 10 do 17 let). Približno 45 % populacije bolnikov je imelo dodatno diagnosticirano tudi ADHD. Dodatno so izvedli tudi 6 tedensko, s placebom nadzorovano študijo zdravljenja shizofrenije ($n = 222$ bolnikov, starih 13 do 17 let). Bolniki z znanim pomanjkljivim odzivom na kvetiapin so bili v obeh študijah izključeni. Zdravljenje s kvetiapiinom se je začelo s 50 mg/dan in 2. dan povečalo na 100 mg/dan; nato je bil odmerek titriran na ciljni odmerek (manija 400 do 600 mg/dan; shizofrenija 400 do 800 mg/dan) s stopnjo povečanja 100 mg/dan in dajanjem zdravila dva do trikrat na dan.

V študiji, ki je preučevala zdravljenje manije, je bila povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, opredeljena kot izboljšanje celotnega seštevka po YMRS ocenjevalni lestvici (aktivna učinkovina minus placebo) za kvetiapin 400 mg/dan - 5,21 in za kvetiapin 600 mg/dan - 6,56. Odstotek bolnikov, ki so se na zdravljenje odzvali (izboljšanje po YMRS ocenjevalni lestvici za > 50 %) je bil 64 % za kvetiapin 400 mg/dan, 58 % za kvetiapin 600 mg/dan in 37 % v kraku s placebom.

V študiji, ki je preučevala zdravljenje shizofrenije, je bila povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov v primerjavi z izhodiščem celotnega seštevka po PANSS (aktivna učinkovina minus placebo) za kvetiapin 400 mg/dan - 8,16 in za kvetiapin 800 mg/dan - 9,29. Glede na število bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, nista bila niti režim z manjšim odmerkom (400 mg/dan) niti režim z večjim odmerkom (800 mg/dan) kvetiapina boljša od placeba glede na odstotek bolnikov, ki so odziv

dosegli, kar je opredeljeno kot $> 30\%$ zmanjšanje skupnega seštevka po PANSS. Pri zdravljenju manije in shizofrenije je pri uporabi večjih odmerkov odzivnost na zdravljenje dosegla številsko manjše ravni.

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

Za to starostno skupino ni na voljo podatkov o odmerku za preprečevanje recidiva bolezni.

Klinična varnost

V kratkotrajnih pediatričnih preskušanjih s kvetiapiinom, opisanih zgoraj, so bili deleži ekstrapiramidnih simptomov 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 preskušanjih 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 kvetiapiin.

Dolgoročna varnost

Dodatni podatki o varnosti izvirajo iz 26-tedenskega odprtega nadaljevanja akutnih preskušanj ($n = 380$ bolnikov), med katerim so kvetiapiin uporabljali v prilagodljivih odmerkih od 400 do 800 mg na dan. Pri otrocih in mladostnikih je bilo opisano zvišanje krvnega tlaka; večji apetit, ekstrapiramidni simptomi in zvišanje prolaktina v serumu pa so bili pri otrocih in mladostnikih opisani pogostejše kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Kar zadeva povečanje telesne mase, je bila v primeru korekcije za normalno rast v daljšem obdobju kot mera klinično pomembne spremembe uporabljena povečanje za vsaj 0,5 standardnega odklona od izhodiščnega indeksa telesne mase (ITM); to merilo je izpolnilo 18,3 % bolnikov, ki so se s kvetiapiinom zdravili vsaj 26 tednov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kvetiapiin se po peroralnem vnosu dobro absorbira in obsežno presnavlja. Jemanje zdravila s hrano nima pomembnega vpliva na biološko uporabnost kvetiapiina. Največje molske koncentracije v ravnotežnem stanju aktivnega presnovka norkvetiapiina so 35-odstotne glede na kvetiapiin. Farmakokinetiki kvetiapiina in norkvetiapiina sta pri odobrenem intervalu odmerkov linearni.

Porazdelitev

Približno 83 % kvetiapiina se veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Kvetiapiin se obsežno presnavlja v jetrih. Po vnosu radioaktivno označenega kvetiapiina predstavlja delež osnovne spojine manj kot 5 % v količini nespremenjene snovi, ki se izloči z urinom ali blatom. Raziskave *in vitro* so pokazale, da je encim CYP3A4 glavni encim, ki je odgovoren za presnovo kvetiapiina prek citokroma P450. Norkvetiapiin nastaja in se izloča predvsem s posredovanjem encima CYP3A4.

Približno 73 % radioaktivnosti se izloči z urinom, 21 % pa z blatom.

Ugotovili so, da so kvetiapiin in več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapiinom) šibki zaviralci aktivnosti izoencimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4 človeškega citokroma P450 *in vitro*, vendar samo pri koncentracijah, ki so bile približno 5- do 50-krat večje od koncentracij, izmerjenih po jemanju običajnega razpona odmerkov za človeka, to je od 300 do 800 mg/dan. Na podlagi teh izsledkov *in vitro* je malo verjetno, da bi sočasna uporaba kvetiapiina z drugimi zdravili povzročila klinično

značilno zavoro presnove drugih zdravil s citokromom P450. Sodeč po študijah na živalih je videti, da kvetiapin lahko inducira encime citokroma P450, vendar v neki študiji specifičnih interakcij pri bolnikih s psihozo niso ugotovili nikakršnega povečanja aktivnosti citokroma P450 po dajanju kvetiapina.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja kvetiapina je približno 7 ur, norkvetiapina pa približno 12 ur.

Povprečna frakcija molarnega odmerka prostega kvetiapina in aktivnega humanega presnovka v plazmi norkvetiapina je < 5 %, izločenega v urin.

Posebne skupine bolnikov

Spol

Farmakokinetika kvetiapina se ne razlikuje med moškimi in ženskami.

Starejši bolniki

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

Srednja vrednost plazemskega očistka kvetiapina je pri osebah z znano jetrno okvaro (stabilna alkoholna ciroza) za približno 25 % manjša. Ker se kvetiapin obsežno presnavlja v jetrih, lahko pri skupini bolnikov z jetrno okvaro pričakujemo povišane plazemske koncentracije, zato bo pri njih morda potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pediatrska populacija

Farmakokinetični podatki so bili zbrani pri devetih otrocih, starih 10 do 12 let in 12 mladostnikih, ki so se zdravili s 400 mg kvetiapina dvakrat na dan in so bili s tem zdravljenjem v stanju dinamičnega ravnovesja. V stanju dinamičnega ravnovesja so bili normalizirani odmerki plazemskih vrednosti matične spojine, kvetiapina, pri otrocih in mladostnikih (starih 10 do 17 let) podobni kot pri odraslih. Vendar pa je bila C_{max} pri otrocih na zgornjem delu razpona opaženega pri odraslih. AUC in C_{max} aktivnega presnovka, norkvetiapina, sta bili višji, in sicer za približno 62 % in 49 % pri otrocih (starih 10 do 12 let) ter 28 % in 14 % pri mladostnikih (starih 13 do 17 let), v primerjavi z odraslimi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vrsti študij genotoksičnosti zdravila, opravljenih *in vitro* in *in vivo*, ni bilo nikakršnih znakov genotoksičnosti kvetiapina. Neželeni učinki, ki jih sicer še niso potrdili v dolgoročnih kliničnih raziskavah, vendar so jih videli pri živalih pri podobnih stopnjah izpostavljenosti, kot je klinična izpostavljenost pri človeku, so bili naslednji:

Pri podganah so opazili nalaganje pigmenta v žlezi ščitnici, pri opicah *Cynomolgus* pa celično hipertrofijo ščitničnih foliklov, znižanje plazemske koncentracije T3, znižanje koncentracije hemoglobina in zmanjšanje števila rdečih in belih krvničk. Pri psih so opazili motnost očesne leče in očesno mreno. (Za katarakte/motnost leče glejte poglavje 5.1).

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
laktoza monohidrat
povidon K-25
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrste A)
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga

Vse jakosti:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
triacetin

25, 100 mg:

laktoza monohidrat
rumeni železov oksid (E172)
sončno rumeno FCF (E110)

200 mg:

polidekstroza (E1200)
makrogol 8000

300 mg:

laktoza monohidrat
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranja s pretisnimi omoti iz belega neprosojnega PVC/PE/Aclar in aluminija ali pretisnimi omoti iz belega neprosojnega PVC/PVdC in aluminija.

25 mg: Pakiranja po 1, 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90 in 100 (10 x 10) filmsko obloženih tablet. Bolnišnično pakiranje: 50 filmsko obloženih tablet.

100 mg: Pakiranja po 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 in 100 (10 x 10) filmsko obloženih tablet. Bolnišnično pakiranje: 50 filmsko obloženih tablet.

200 mg: Pakiranja po 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 in 100 (10 x 10) filmsko obloženih tablet. Bolnišnično pakiranje: 50 filmsko obloženih tablet.

300 mg: Pakiranja po 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 in 100 (10 x 10) filmsko obloženih tablet. Bolnišnična pakiranja: 50, 120, 180 in 240 filmsko obloženih tablet.

Plastenke iz polietilena velike gostote s polipropilenskimi pokrovčki, ki jih otroci ne morejo odpreti, s sušilnim sredstvom.

Vse jakosti: Na voljo so pakiranja po 100 in 250 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih navodil.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/10/00939/001-048

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06. 05. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 10. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 6. 2024