

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Setinin 25 mg filmsko obložene tablete
Setinin 100 mg filmsko obložene tablete
Setinin 150 mg filmsko obložene tablete
Setinin 200 mg filmsko obložene tablete
Setinin 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 25 mg tableta vsebuje 25 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Laktoza monohidrat v količini, ki ustreza 5,3 mg brezvodne laktoze.

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Laktoza monohidrat v količini, ki ustreza 21,2 mg brezvodne laktoze.

Ena 150 mg tableta vsebuje 150 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Laktoza monohidrat v količini, ki ustreza 31,7 mg brezvodne laktoze.

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Laktoza monohidrat v količini, ki ustreza 42,3 mg brezvodne laktoze.

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Laktoza monohidrat v količini, ki ustreza 63,5 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

Filmsko obložena tableta zdravila Setinin 25 mg je okrogla, 5,5 mm v premeru, bikonveksna, svetlo oranžna in z vrezano oznako "Q" na eni strani.

Filmsko obložena tableta zdravila Setinin 100 mg je okrogla, 8,5 mm v premeru, bikonveksna, rumena in z vrezano oznako "Q" na eni strani.

Filmsko obložena tableta zdravila Setinin 150 mg je ovalna, velikosti 6,9 mm x 13,8 mm, bikonveksna, svetlo rumena in z vrezano oznako "Q" na eni strani.

Filmsko obložena tableta zdravila Setinin 200 mg je ovalna, velikosti 16 mm x 8,2 mm, bikonveksna, bela in z vrezano oznako "Q" na eni strani.

Filmsko obložena tableta zdravila Setinin 300 mg je ovalna, velikosti 19 mm x 7,6 mm, bikonveksna, bela in z vrezano oznako "Q" na eni strani in oznako "300" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Setinin je indicirano za:

- zdravljenje shizofrenije.
- zdravljenje bipolarni motnje:
 - za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji
 - za zdravljenje epizod velike depresije pri bipolarni motnji
 - za preprečevanje ponavljanja epizod manije ali depresije pri bolnikih z bipolarno motnjo, ki so se predhodno 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 je treba zdravilo Setinin jemati dvakrat na dan. 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).

Od 4. dne naprej je treba odmerek titrirati do učinkovitega odmerka, ki je običajno od 300 do 450 mg na dan. Odvisno od kliničnega odziva in prenašanja posameznega bolnika je mogoče odmerek prilagoditi v razponu od 150 do 750 mg na dan.

Za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji

Za zdravljenje maničnih epizod povezanih z bipolarno motnjo je treba zdravilo Setinin jemati dvakrat na dan. Celotni dnevni odmerki prve 4 dni zdravljenja so 100 mg (1. dan), 200 mg (2. dan), 300 mg (3. dan) in 400 mg (4. dan). Pri nadaljnjem prilagajanju odmerka do 800 mg na dan do 6. dne povečanja ne smejo biti večja od 200 mg/dan.

Odvisno od kliničnega odziva in prenašanja posameznega bolnika je mogoče odmerek prilagoditi v razponu od 200 do 800 mg/dan. Običajni učinkoviti odmerek je v razponu od 400 do 800 mg/dan.

Za zdravljenje epizod velike depresije pri bipolarni motnji

Zdravilo Setinin je treba odmerjati enkrat na dan 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. Odmerke višje od 300 mg lahko uvede zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bipolarni motnje. Klinične raziskave so pokazale, da lahko pri posameznih bolnikih, če nas skrbi toleranca, razmislimo o znižanju odmerka na minimalno 200 mg.

Za preprečevanje recidiva bipolarni motnje

Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje bipolarni motnje s kvetiapiinom, je priporočljivo za preprečevanje recidivov maničnih, mešanih ali depresivnih 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 najnižji še učinkovit odmerek zdravila.

Starejši

Tako kot druge antipsihotike je treba tudi kvetiapiin pri starejših bolnikih uporabljati previdno, še posebej v začetnem obdobju odmerjanja. Hitrost povečevanja odmerka bo morda moral biti manjši in dnevni

terapevtski odmerek nižji kot pri mlajših bolnikih, odvisno od kliničnega odziva in prenašanja posameznega bolnika.

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

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

Pediatrična populacija

Zdravila Setinin 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

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba posebej prilagoditi.

Okvara jeter

Kvetiapin se izdatno presnavlja v jetrih. Zato je treba kvetiapin previdno uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter, še posebej v začetnem obdobju odmerjanja.

Pri bolnikih z znano okvaro jeter je treba zdravljenje začeti s 25 mg/dan. Odmerek se lahko povečuje dnevno, po 25 do 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, glede na klinični odziv in prenašanje posameznega bolnika.

Način uporabe

Zdravilo Setinin se lahko jemlje s hrano ali brez.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba zaviralcev citokroma P450 3A4, npr. zaviralcev proteaz virusa 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 varnostne značilnosti upoštevati glede na diagnozo posameznega bolnika in uporabljeni odmerek.

Pediatrična populacija:

Zdravila Setinin 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 kvetiapinom so pokazala, da so poleg znanega varnostnega profila, ugotovljenega pri odraslih (glejte poglavje 4.8), nekateri neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih pogostejši kot pri odraslih (večji apetit, zvišanje prolaktina v serumu, bruhanje, rinitis in sinkopa) ali imajo lahko za otroke in mladostnike drugačne posledice (ekstrapiramidni simptomi in razdražljivost), pojavil pa se je tudi neželen učinek, ki pred tem ni bil zabeležen v študijah pri odraslih (zvišan krvni tlak). Pri otrocih in mladostnikih so opazili tudi spremembe v preiskavah delovanja ščitnice.

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

V kliničnih, s placebo kontroliranih preskušanih zdravljenja shizofrenije, bipolarni motnje in bipolarni 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 in bipolarni motnje so povezane 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 potrebno bolnike skrbno nadzirati, vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Poleg tega morajo zdravniki po nenadni prekinitvi zdravljenja s kvetiapiinom upoštevati možnost tveganja za pojav s samomorom povezanih dogodkov, zaradi dejavnikov tveganja povezanih z osnovno boleznijo, ki je predmet zdravljenja. 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 te motnje lahko komorbidna stanja hudih obdobjih depresije. Zato je treba pri zdravljenju drugih psihiatričnih motenj upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju hudih obdobjih depresije.

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 placebo 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 kakršnokoli 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 placebo nadzorovanih kliničnih preskušanih bolnikov z velikimi depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji je bilo opaženo večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja pri mladih odraslih, (mlajših od 25 let), ki so uporabljali kvetiapin v primerjavi s tistimi, ki so uporabljali placebo (3,0% v primerjavi z 0%).

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 placebo kontroliranih preskušanih pri odraslih bolnikih so se v skupini bolnikov, ki je za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bolnikih z bipolarno motnjo jemala kvetiapin pogosteje pojavljali ekstrapiramidni simptomi (EPS) kot v skupini, ki je jemala placebo (glejte poglavje 4.8 in 5.1).

Zdravljenje s kvetiapiinom 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 akatizije 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 zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja s kvetiapiinom. Simptomi tardivne diskinezije se lahko poslabšajo ali celo pojavijo po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Somnolenca in omotica:

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano s somnolenco 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 z zelo izrazito somnolenco, lahko potrebujejo pogostejše preglede vsaj 2 tedna od pojava somnolence, 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 pridruženo omotico (glejte poglavje 4.8), ki se, tako kot somnolenca, navadno pojavi v času začetnega prilagajanja odmerka. Ker se lahko poveča pojavnost naključnih poškodb (padcev), zlasti pri starejših bolnikih, je treba bolnike opozoriti na previdnost, dokler ne spoznajo možnih učinkov zdravljenja.

Kvetiapiin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, možgansko žilno boleznijo in drugimi stanji, ki povzročajo nagnjenost k hipotenziji. Če se pojavi ortostatska hipotenzija, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali postopnejšem titriranju, zlasti pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi.

Konvulzije:

V kontroliranih kliničnih preskušanjih se incidenca konvulzij med prejemniki kvetiapina in placeba ni razlikovala. O pojavnosti konvulzij pri bolnikih s konvulzijami v anamnezi ni razpoložljivih podatkov. Tako kot pri drugih antipsihotičnih zdravilih je priporočljiva previdnost pri zdravljenju bolnikov z anamnezo konvulzij (glejte poglavje 4.8).

Maligni nevroleptični sindrom:

Z uporabo antipsihotičnih zdravil, vključno s kvetiapiinom, je bil povezan maligni nevroleptični sindrom (glejte poglavje 4.8). Med njegovimi kliničnimi znaki so hipertermija, spremenjeno duševno stanje, mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost in zvišanje kreatin-fosfokinaze. Če se pojavi, je treba jemanje kvetiapina prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje.

Huda nevtropenija in agranulocitoza:

V kliničnih preskušanjih kvetiapina so opažali hudo nevtropenijo (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$). Večina primerov hude nevtropenije se je pojavila v nekaj mesecih po začetku zdravljenja s kvetiapiinom. Očitne povezanosti z odmerkom ni bilo. V obdobju trženja zdravila je bilo nekaj primerov s smrtnim izidom. Med možnimi dejavniki tveganja za nevtropenijo sta že prisotno manjše število levkocitov in anamneza nevtropenije, izzvane z zdravili. Kljub temu se je v nekaj primerih pojavila pri bolnikih, ki niso imeli prisotnih dejavnikov tveganja. Pri bolnikih s številom nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$ morate uporabo kvetiapina prekiniti. Bolnike morate spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jim kontrolirati število nevtrofilcev (dokler ne preseže $1,5 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 5.1).

Na nevtropenijo je treba pomisliti pri bolnikih z okužbo ali zvišano telesno temperaturo, še posebej v odsotnosti očitnih predispozicijskih dejavnikov in jo je potrebno klinično ustrezno obravnavati.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma obvestijo zdravnika, če se jim kadar koli med zdravljenjem s kvetiapiinom pojavijo znaki/simptomi, ki kažejo na agranulocitozo ali okužbo (npr. povišana telesna temperatura, šibkost, letargija ali vneto žrelo). Takim bolnikom je potrebno takoj preveriti število belih krvnih celic in absolutno število nevtrofilcev, zlasti če nimajo predispozicijskih dejavnikov.

Medsebojna delovanja:

Glejte tudi poglavje 4.5.

Sočasna uporaba kvetiapina s katerim od močnih induktorjem jetrnih encimov, npr. s karbamazepinom ali fenitoinom, bistveno zmanjša koncentracijo kvetiapina v plazmi, kar lahko vpliva na učinek kvetiapina. Bolnikom, ki dobivajo kakšen induktor jetrnih encimov, je treba zdravljenje s kvetiapinom uvesti le, če koristi zdravljenja s kvetiapinom po zdravnikovi presoji odtehtajo tveganja zaradi prekinitve zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Vsako spreminjanje zdravljenja z induktorjem mora biti postopno. Če je treba, ga je mogoče nadomestiti z neinduktorjem (npr. natrijevim valproatom).

Telesna masa:

Pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapinom, je bilo opisano povečanje telesne mase, Zato je potrebna kontrola in klinično primerno vodenje v skladu s sprejetimi smernicami za antipsihotike (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Hiperglikemija:

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

Lipidi:

V kliničnih preskušanjih kvetiapina so opažali povečanje koncentracije trigliceridov in LDL in celokupnega holesterola ter znižanje HDL holesterola (glejte poglavje 4.8). Spremembe koncentracije lipidov je treba klinično ustrezno obravnavati.

Podaljšanje intervala QT:

Kvetiapin v kliničnih preskušanjih in med uporabo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila ni bil povezan s stalnim povečanjem absolutnih intervalov QT. V obdobju trženja zdravila so o podaljšanju intervala QT poročali pri terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 4.8) in v primerih prevelikega odmerjanja (glejte poglavje 4.9). Kot pri drugih antipsihotikih je tudi pri kvetiapinu potrebna pozornost pri bolnikih s srčnožilnimi boleznimi ali družinsko anamnezo QT podaljšanja. Pri kvetiapinu je potrebna pozornost tudi, če ga predpišete skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT, ali sočasno z nevroleptiki; to še zlasti velja pri starejših bolnikih, bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Kardiomiopatija in miokarditis

V kliničnih preskušanjih in med obdobjem trženja zdravila so poročali o kardiomiopatiji in miokarditisu, a vzročna povezanost s kvetiapinom ni bila ugotovljena. Pri bolnikih s sumom na kardiomiopatijo ali miokarditis je treba zdravljenje s kvetiapinom ponovno pretehtati.

Odtegnitev:

Po nenadni prekinitvi zdravljenja s kvetiapinom, so opisani akutni odtegnitveni simptomi, npr. nespečnost, navzea, glavobol, diareja, bruhanje, omotica in razdražljivost. Priporočljivo je postopno, najmanj eno ali dva tedensko, opuščanje zdravila (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco:

Kvetiapin ni odobren za zdravljenje psihoze, povezane z demenco.

V randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanih so v populaciji dementnih bolnikov ob uporabi nekaterih atipičnih antipsihotikov ugotovili približno 3-kratno povečanje cerebrovaskularnih neželenih učinkov. Mehanizem tega večjega tveganja ni znan. Večjega tveganja ni mogoče izključiti za druga antipsihotična zdravila ali druge populacije bolnikov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja možganske kapi je treba kvetiapin uporabljati previdno.

V metaanalizi atipičnih antipsihotikov so ugotovili, da imajo starejši bolniki s psihozo povezano demenco, zvečano tveganje za smrt v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Toda v dveh 10-tedenskih s placebom kontroliranih študijah kvetiapina pri isti populaciji bolnikov (n = 710, povprečna starost 83 let, razpon 56–99 let) je bila incidenca umrljivosti med prejemniki kvetiapina 5,5 % v primerjavi s 3,2 % v skupini s placebom. Bolniki v teh preskušanih so umrli zaradi različnih vzrokov, ki so bili v skladu s pričakovanji za to populacijo. Ti podatki ne dokazujejo vzročne povezanosti med zdravljenjem s kvetiapinom in smrtjo pri starejših bolnikih z demenco.

Disfagija:

Pri zdravljenju s kvetiapinom so poročali o disfagiji (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki). Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z večjim tveganjem za aspiracijsko pljučnico.

Zaprtje in obstrukcija črevesja:

Zaprtje predstavlja dejavnik tveganja za obstrukcijo črevesja. V povezavi s kvetiapinom so poročali o zaprtju in obstrukciji črevesja (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki). To vključuje tudi smrtne primere pri bolnikih z visokim tveganjem za obstrukcijo črevesja, vključno s tistimi, ki istočasno prejemajo več zdravil, katera vplivajo na upočasnitev motilitete črevesja in/ali nimajo poročanih simptomov zaprtja. Bolnike z obstrukcijo črevesa/ileusom je treba obravnavati z natančnim nadzorom in nujnim zdravljenjem.

Venska tromboembolija (VTE):

V povezavi z antipsihotiki so poročali o primerih venske tromboembolije (VTE). Pri bolnikih, ki se zdravijo z antipsihotiki so pogosto prisotni pridobljeni faktorji tveganja za vensko tromboembolijo, zato je treba pred in med zdravljenjem s kvetiapinom identificirati vse možne faktorje tveganja za vensko tromboembolijo in uvesti preventivne ukrepe.

Pankreatitis:

V kliničnih preskušanih in v obdobju trženja zdravila so poročali o pojavu pankreatitisa. Med poročili v obdobju trženja zdravila 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, vendar pa dejavniki tveganja niso bili prisotni v vseh primerih.

Dodatne informacije:

Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z divalproksom ali litijem za zdravljenje akutnih do hudih maničnih epizod so omejeni, vendar so bolniki kombinirano zdravljenje dobro prenašali (glejte poglavje 4.8 in 5.1). Podatki so v 3.tednu pokazali aditiven učinek.

Neppravilna uporaba in zloraba:

Poročali so o primerih nepravilne uporabe in zlorabe. Potrebna je previdnost pri predpisovanju kvetiapina bolnikom z anamnezo zlorabe alkohola ali zdravil.

Laktoza:

Zdravilo Setinin vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Upošteva je primarne učinke kvetiapina na osrednje živčevje je potrebna previdnost, če je to zdravilo uporabljeno v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili ali alkoholom.

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je encim, ki je v prvi vrsti odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. V študiji medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih, je sočasna uporaba kvetiapina (v odmerku 25 mg) z zaviralcem CYP3A4 ketokonazolom povzročila od 5- do 8- kratno povečanje AUC kvetiapina. Zato je sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP3A4 kontraindicirana. Prav tako med zdravljenjem s kvetiapiinom ni priporočljivo uživati grenivkinega soka.

V preskušanju z večkratnimi odmerki, opravljenim 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 (merjeno z AUC) na povprečno 13 % izpostavljenosti med uporabo samega kvetiapina. Pri nekaterih bolnikih je bil zabeležen učinek še večji. Zaradi tega medsebojnega delovanja se lahko koncentracija v plazmi zniža, to pa lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapiinom.

Sočasna uporaba kvetiapina in fenitoina (induktor mikrosomalnih encimov) je močno povečala očistek kvetiapina, za približno 450 %. Bolnikom, ki dobivajo katerega od induktorjev jetrnih encimov, se sme zdravljenje s kvetiapiinom uvesti le, če koristi terapije s kvetiapiinom po zdravnikovi presoji odtehtajo tveganja zaradi opustitve induktorja jetrnih encimov. Vsaka sprememba induktorja mora biti postopna. Če je potrebno, ga je treba nadomestiti z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom) (glejte poglavje 4.4).

Po sočasni uporabi kvetiapina z antidepresivom imipraminom (ki je znan zaviralec CYP 2D6) ali fluoksetinom (ki je znan zaviralec CYP 3A4 in CYP 2D6) se farmakokinetika kvetiapina ni bistveno spremenila.

Po sočasni uporabi kvetiapina z antipsihotikom risperidonom ali haloperidolom se farmakokinetika kvetiapina ni bistveno spremenila. Sočasna uporaba kvetiapina in tioridazina je povečala očistek kvetiapina za približno 70 %.

Po sočasni uporabi s cimetidinom se farmakokinetika kvetiapina ni spremenila.

Farmakokinetika litija se med sočasno uporabo s kvetiapiinom ni spremenila.

V 6-tedenski randomizirani študiji litija in kvetiapina v tabletah s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapiinom v tabletah s podaljšanim sproščanjem pri odraslih bolnikih z akutno manijo, je bila v skupini z dodatkom litija opažena večja incidenca ekstrapiramidno povezanih dogodkov (predvsem tremor), somnolence in povečanja telesne mase v primerjavi s skupino z dodatkom placeba (glejte poglavje 5.1).

Farmakokinetika natrijevega valproata in kvetiapina se med njuno sočasno uporabo ni klinično pomembno spremenila. Retrospektivna študija otrok in mladostnikov, ki so prejeli valproat, kvetiapiin ali oba, je ugotovila večjo incidenco levkopenije in nevtropenije v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje, kot v skupinah, ki sta prejela monoterapijo.

Formalne študije medsebojnega delovanja s pogosto uporabljanimi zdravili za srce in ožilje niso bile izvedene.

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

Poročajo o lažno pozitivnih rezultatih encimskih preiskav (EIA) za določanje metadona in tricikličnih antidepresivov pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin. Priporoča se potrditev dvomljivih rezultatov encimskih preiskav s primerno kromatografsko tehniko.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Prvo trimesečje

Zmeren obseg objavljenih podatkov o izpostavljenih nosečnostih (tj. od 300 do 1000 izidov nosečnosti), vključno s posameznimi poročili in nekaj opazovalnimi študijami, ne kaže večjega tveganja za malformacije zaradi zdravljenja. Toda na podlagi vseh dostopnih podatkov ni mogoče narediti dokončnih sklepov. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zato se sme kvetiapin med nosečnostjo uporabiti le, če koristi upravičujejo možna tveganja.

Tretje trimesečje

Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno s kvetiapinom) lahko po porodu pride do pojava neželenih učinkov, ki vključujejo ekstrapiramidne in/ali odtegnitvene simptome in se lahko razlikujejo glede na resnost in trajanje. Poročali so o vznemirjenosti, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, zaspanosti, dihalni stiski ali motnjah hranjenja. Zato je potrebno novorojenčke skrbno nadzirati.

Dojenje

Na podlagi zelo maloštevilnih 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 kvetiapinom, upoštevaje 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, Predklinični podatki).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ker kvetiapin deluje v prvi vrsti na osrednje živčevje, lahko ovira dejavnosti, ki zahtevajo pozornost. Zato je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, dokler ni znana njihova individualna dovzetnost za to.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje opisani neželeni učinki kvetiapina ($\geq 10\%$) so zaspanost, omotica, glavobol, suha usta, odtegnitveni (prekinitev zdravljenja) simptomi, zvišanje ravni serumskih trigliceridov, zvišanje vrednosti celotnega holesterola (predvsem LDL holesterola), znižanje HDL holesterola, povečanje telesne mase, znižanje hemoglobina in ekstrapiramidni simptomi.

Incidence neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem s kvetiapinom, so prikazane v spodnji preglednici v skladu z obliko, ki jo priporoča Council for International Organizations of Medical Sciences (delovna skupina CIOMS III, 1995).

Preglednica 1. Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem s kvetiapinom

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	znižanje hemoglobina ²²	levkopenija ^{1,28} , zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje števila eozinofilcev ²⁷	trombocitopenija, anemija, zmanjšanje števila krvnih ploščic ¹³	agranulocitoza ²⁶		nevtropenija ¹
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost (vključno z alergijskimi reakcijami na koži)		anafilaktična reakcija ⁵	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>		hiperprolaktinemija ¹⁵ , znižanje celokupnega T ²⁴ , znižanje prostega T ₄ ²⁴ , zmanjšanje celokupnega T ₃ ²⁴ , zvišanje TSH ²⁴	znižanje prostega T ₃ ²⁴ , hipotiroidizem ²¹		neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zvišanje serumske koncentracije trigliceridov ^{10,30} , zvišanje celokupnega holesterola (pretežno LDL holesterola) ^{11,30} , znižanje	povečan apetit, zvišanje glukoze v krvi do hiperglikemičnih nivojev ^{6,30}	hiponatremija ¹⁹ , sladkorna bolezen ^{1,5}	metabolični sindrom ²⁹	poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni	

	HDL holesterola ^{17, 30} , povečanje telesne mase ^{8, 30}					
<i>Psihiatrične motnje</i>		nenavadne sanje in nočne more, samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje ²⁰		somnambulizem in podobne reakcije, npr. govorjenje v spanju in s spanjem povezana motnja hranjenja		
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica ^{4, 16} , zaspanost ^{2, 16} , ekstrapiramidni simptomi, glavobol ^{1, 21} ,	dizartrija	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, tardivna diskinezija ^{1, 5} , sinkopa ^{4, 16}			
<i>Bolezni srca</i>		tahikardija ⁴ , palpitacije ²³	podaljšanje intervala QT ^{1, 12, 18} , bradikardija ³²			
<i>Očesne bolezni</i>		zamegljen vid				
<i>Žilne bolezni</i>		ortostatska hipotenzija ^{4, 16}		venska tromboembolija ¹		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalne ga prostora</i>		dispneja ²³	rinitis			
<i>Bolezni prebavil</i>	suha usta	zaprtje, dispepsija, bruhanje ²⁵	disfagija ⁷	pankreatitis ¹ , obstrukcija črevesja/ileus		
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		zvišanje serumskih alanin	zvišanje serumskih aspartat-	zlatenica ⁵ , hepatitis		

		aminotransferaze (ALT) ³ , zvišanje ravni gama GT ³	aminotransferaz (AST) ³			
<i>Bolezni kože in podkožja</i>					angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>					rabdomioliza	
<i>Bolezni sečil</i>			retencija 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, menstrualne motnje		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	odtegnitveni sindrom ^{1,9}	blaga astenija, periferni edemi, razdražljivost, pireksija		maligni nevroleptični sindrom ¹ , hipotermija		
<i>Preiskave</i>				zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi ¹⁴		

1. Glejte poglavje 4.4.
2. Pojavi se lahko somnolenca, ponavadi v prvih dveh tednih zdravljenja, ki med nadaljnjo uporabo kvetiapina praviloma mine.
3. Pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali kvetiapin, so opazili asimptomatsko zvišanje koncentracij (premik iz normalnih na > 3X ULN kadarkoli) serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama-GT. Ta zvišanja so bila med nadaljevanjem zdravljenja s kvetiapinom po navadi reverzibilna.
4. Tako kot druga antipsihotična zdravila, ki delujejo tudi kot antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1, tudi kvetiapin lahko pogosto povzroči ortostatsko hipotenzijo, ki je povezana z omotico, tahikardijo

in, pri nekaterih bolnikih, s sinkopo; to se še zlasti dogaja med uvodnim obdobjem titriranja odmerka (glejte poglavje 4.4).

5. Izračun pogostosti neželenih učinkov zajema le podatke iz obdobja trženja zdravila.
6. Glukoza v krvi na tešče ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) ali glukoza v krvi, ki ni izmerjena na tešče, ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) vsaj enkrat.
7. Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so zabeležili samo v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.
8. Na podlagi $>7\%$ povečanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. Pojavi se pretežno v prvih tednih zdravljenja pri odraslih.
9. V akutnem, s placebom kontroliranim preskušanju (monoterapija), kateri je ocenjeval umaknitvene sindrome, so opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, slabost, glavobol, diarejo, bruhanje, omotico in razdražljivost. Incidenca simptomov se je signifikantno zmanjšala po enem tednu po odtegnitvi.
10. Trigliceridi ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru.
11. Holesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru. Povečanje LDL holesterola ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) je bilo opisano v zelo pogostih primerih. Povprečna sprememba pri bolnikih, ki imajo to povečanje je bila $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. Glejte besedilo spodaj.
13. Število trombocitov vsaj enkrat $< 100 \times 10^9/L$.
14. Na podlagi poročil o neželenih učinkih v kliničnem preskušanju. Zvišanje krvnih vrednosti kreatin fosfokinaze, ki ni povezana z malignim nevroleptičnim sindromom.
15. Nivo prolaktina (bolniki > 18 let); > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/L) moški; 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) ženske ob kateremkoli času.
16. Lahko povzroči padce.
17. Holesterol HDL: < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) moški; < 50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) ženske kadarkoli.
18. Pojavnost bolnikov, ki imajo spremembo QT iz < 450 msek na ≥ 450 msek z ≥ 30 msek povečanjem. V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom je bila povprečna sprememba in pojavnost bolnikov, ki imajo klinično signifikantno spremembo QT, podobna med placebom in kvetiapiinom.
19. Premik $z > 132$ mmol/l na ≤ 132 mmol/l ob vsaj eni priložnosti.
20. O samomorilnem razmišljanju in samomorilnem vedenju 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 se je vsaj enkrat pojavilo pri 11% bolnikov, ki so prejeli kvetiapin v vseh preskušanjih vključno z odprtimi deli preizkušanj. Pri teh bolnikih, je bilo povprečno največje znižanje hemoglobina kadarkoli $-1,50$ g/dl.
23. O tem so navadno poročali ob tahikardiji, omotici, ortostatski hipotenziji in/ali predobstoječi kardio/respiratorni boleznimi.
24. Na osnovi spremembe osnovne vrednosti v potencialno klinično pomembno vrednost kadarkoli v vseh kliničnih testiranjih. Sprememba celokupnega T4, prostega T4, celokupnega T3 in prostega T3 so definirani kot $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) in sprememba TSH kot $> 5\text{mlU/l}$ kadarkoli.
25. Glede na povečano pogostost bruhanja starejših bolnikov (≥ 65 let).
26. Na podlagi zmanjšanja števila nevtrofilcev $z \geq 1,5 \times 10^9/l$ izhodiščno na $< 0,5 \times 10^9/l$ kadar koli med zdravljenjem ter na podlagi podatkov o bolnikih s hudo nevtropenijo ($< 0,5 \times 10^9/l$) in okužbo med vsemi kliničnimi preskušaji kvetiapina (glejte poglavje 4.4).
27. Glede na spremembo iz osnovne vrednosti na potencialno klinično pomembno vrednost kadarkoli v vseh kliničnih preskušanjih. Sprememba eozilofilcev je definirana kot $> 1 \times 10^9$ celic/l kadarkoli.
28. Glede na spremembo iz osnovne vrednosti na potencialno klinično pomembno vrednost kadarkoli v

- vseh kliničnih preskušanjih. Sprememba WBC je definirana kot $\leq 3 \times 10^9$ celic/l kadarkoli.
29. Na osnovi poročil o neželenih dogodkih metaboličnega sindroma iz vseh kliničnih preskušanj s kvetiapiinom.
 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 na ali blizu začetka zdravljenja in je lahko povezana s pojavom hipotenzije in/ali sinkope. Pogostnost temelji na poročilih o neželenih učinkih bradikardije in z njo povezanih neželenih dogodkih v vseh kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom.

Primeri podaljšanja QT intervala, ventrikularne aritmije, nenadne nepojasnjene smrti, srčnega zastoja in 'torsades de pointes' so bili poročani pri uporabi nevroleptikov in se smatrajo za razreden učinek.

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 kvetiapiinom, ki so se pojavili z večjo pogostnostjo kot pri odraslih ali pri odraslih niso bili opaženi

Pogostnost spodaj naštetih neželenih reakcij je opredeljena upošteva se naslednjo konvencijo: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni endokrinega sistema	zvišanje prolaktina ¹	
Presnovne in prehranske motnje	povečan apetit	
Bolezni živčevja	ekstrapiramidni simptomi ^{3,4}	sinkopa
Žilne bolezni	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. Koncentracija prolaktina (bolniki, stari < 18 let): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) moški, $> 26 \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428 \text{ pmol/l}$) ženske kadarkoli. Pri manj kot 1 % bolnikov se je koncentracija prolaktina zvišala na $> 100 \mu\text{g/l}$.
2. Na podlagi sprememb nad klinično pomembnimi pragi (prirejeno po merilih *National Institutes of Health criteria*) ali zvišanja sistoličnega tlaka $> 20 \text{ mmHg}$ ali diastoličnega tlaka $> 10 \text{ mmHg}$ kadarkoli v dveh akutnih (3- do 6-tedenskih) s placebom kontroliranih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih.
3. Opomba: Pogostnost se ujema z ugotovljeno pri odraslih, vendar ima lahko pri otrocih in mladostnikih drugačne klinične posledice kot pri odraslih.
4. Glejte poglavje 5.1.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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

Preveliko odmerjanje lahko vodi do podaljšanja QT intervala, konvulzij, epileptičnih napadov, rabdomiolize, respiratorne depresije, zastoja urina, zmedenosti, delirija in/ali razdražljivosti, kome in smrti. Učinki prevelikega odmerjanja lahko bolj ogrožajo bolnike z obstoječo hudo kardiovaskularno boleznijo (glejte poglavje 4.4, Ortostatska hipotenzija).

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota za kvetiapin ni. V primeru hu jših znakov zastrupitve je treba pomisliti na vpletenost več zdravil; priporočljivi so postopki intenzivne terapije, vključno z vzpostavitvijo in vzdrževanjem prehodnih dihalnih poti, zagotovitvijo ustrezne oksigenacije in ventilacije ter nadziranjem in podporo srčnožilnega sistema.

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

Preprečevanje absorpcije pri prevelikem odmerjanju ni raziskano. Pri hudih zastrupitvah pride v poštev izpiranje želodca, če je mogoče, naj se ga izvede v eni uri po zaužitju. V poštev pride tudi uporaba aktivnega oglja.

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki
Oznaka ATC: N 05 AH 04

Mehanizem delovanja

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin in njegov aktivni plazemski presnovek pri človeku, norkvetiapin, delujeta na širok spekter neurotransmiterskih receptorjev. Afiniteto imata za možganski serotonin (5HT₂) in dopamin (D₁ in D₂). Domnevno ta kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje in večja selektivnost za receptorje 5HT₂ v primerjavi z receptorji D₂ prispeva k kliničnemu antipsihotičnemu vplivu kvetiapina in majhni nagnjenosti k ekstrapiramidnim neželenim učinkom (EPS) v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Kvetiapin in norkvetiapin nimata upoštevanja vredne afinitete za benzodiazepinske receptorje, imata pa veliko afiniteto za histaminergične receptorje in adrenergične receptorje alfa₁, zmerno afiniteto za adrenergične receptorje alfa₂ ter zmerno do veliko afiniteto za več muskarinskih receptorjev. K terapijski antidepresivni učinkovitosti kvetiapina morda pripomore norkvetiapin z zavrtjem NET in delnim agonističnim delovanjem na mestih 5HT_{1A}.

Farmakodinamični učinki

Kvetiapin je aktiven v testih antipsihotičnega delovanja, npr. pogojevanem izogibanju. Blokira tudi delovanje agonistov dopamina, izmerjeno na podlagi opazovanja vedenja ali elektrofiziološko, in zvišuje koncentracijo presnovkov dopamina, kar je nevrokemijski indeks blokade receptorjev D₂.

V predkliničnih testiranjih, ki napovejo nagnjenost k EPS, so pokazali, da kvetiapin ni kot drugi atipični antipsihotiki in ima netipičen profil. Po kronični uporabi ne povzroči supersenzitivnost dopaminskih receptorjev D₂. Ob odmerkih, ki učinkovito blokirajo dopaminske receptorje D₂, povzroči le šibko katepsijo. Pri kronični uporabi kvetiapin deluje selektivno na limbični sistem, tako da zavira depolarizacijo v mezolimbicnih, ne pa tudi v nigrostriatnih dopaminskih nevronih. Pri opicah Cebus, senzibiliziranih s haloperidolom ali tistih, ki še niso prejemale zdravila, kaže kvetiapin po akutni in kronični uporabi minimalno nagnjenost k povzročanju distonij (glejte poglavje 4.8).

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

Rezultati treh s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj pri bolnikih s shizofrenijo, ki so uporabljali različne odmerke kvetiapina, niso pokazali razlik med skupinami, zdravljenih s kvetiapihom in placebom, kar zadeva incidenco EPS ali sočasno uporabo antiholinergikov. S placebom kontrolirano preskušanje s fiksnimi odmerki v razponu odmerkov od 75 do 750 mg/dan ni pokazalo povečanje EPS ali sočasni uporabi antiholinergikov. Dolgoročna učinkovitost takojšnjega sproščanja kvetiapina za preprečevanje recidivov shizofrenije ni preverjena v slepih kliničnih preskušanjih. V odprtih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo je kvetiapin pri bolnikih, ki so se uvodoma odzvali na zdravljenje, učinkovito ohranil klinično izboljšanje med nadaljevanjem zdravljenja, kar nakazuje določeno dolgoročno učinkovitost.

Bipolarna motnja

V štirih s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih, ki so ocenjevala odmerke kvetiapina do 800 mg/dan za zdravljenje hudih maničnih epizod, v dveh kot monoterapija in v dveh kot dodatno zdravljenje poleg litija ali divalproeksa, med skupino, ki je dobivala kvetiapin, in tisto, ki je dobivala placebo, niso ugotovili razlik v incidenci EPS ali sočasni uporabi antiholinergikov.

V dveh preskušanjih monoterapije, ki sta ocenjevali zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod, je kvetiapin v 3. in 12. tednu bolj zmanjšal simptome manije kot placebo. Dolgoročna preskušanja niso prinesla podatkov, da lahko kvetiapin prepreči poznejša maničnih epizod ali depresije. Podatkov o uporabi kvetiapina v kombinaciji z divalproeksom ali litijem za zdravljenje akutnih zmernih do hudih maničnih epizod v 3. in 6. tednu je sicer malo, vendar so bolniki kombinirano zdravljenje dobro prenašali. Podatki so pokazali aditiven učinek okoli 3. tedna. Druga študija ni pokazala aditivnega učinka okrog 6. tedna.

Povprečni mediani odmerki kvetiapina v zadnjem tednu je bil pri odzivnih bolnikih približno 600 mg/dan in približno 85 % odzivnih bolnikov je bilo v odmernem območju od 400 do 800 mg na dan.

V štirih 8-tedenskih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z zmernimi do hudimi depresivnimi epizodami v okviru bipolarnе motnje I ali II, je bil kvetiapin v odmerkih 300 mg in 600 mg statistično značilno boljši od placeba pri relevantnih merilih izida: povprečnem izboljšanju MADRS in odzivu, opredeljenem kot izboljšanje celotnega seštevka MADRS za vsaj 50 % v primerjavi z izhodiščem. Velikost učinka se ni razlikovala med bolniki, ki so dobivali 300 mg kvetiapina, in tistimi, ki so dobivali odmerek 600 mg.

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

V dveh študijah preprečevanja recidivov so ocenjevali kvetiapin v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi epizodami razpoloženja. Kombinacija s kvetiapinom je čas do recidiva katerekoli motnje razpoloženja (manične, mešane ali depresivne) podaljšala bolj kot monoterapija s stabilizatorji razpoloženja. Kvetiapin so uporabljali dvakrat na dan v skupnem odmerku od 400 do 800 mg na dan, kot kombinirano terapijo z litijem ali valproatom.

V 6-tedenski randomizirani študiji litija in kvetiapina v tabletah s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapinom v tabletah 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 dolgoročni študiji (do 2 leti zdravljenja), ki je ocenjevala preprečevanje recidivov pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi razpoloženskimi epizodami, je bil kvetiapin pri bolnikih z bipolarno motnjo I superioren nad placebom, kar zadeva čas do recidiva kateregakoli razpoloženskega dogodka (maničnega, mešanega ali depresivnega). Število bolnikov z epizodo motnje razpoloženja je bilo 91 (22,5%) v skupini bolnikov, ki je prejemale kvetiapin, 208 (51%) v skupini bolnikov, ki je prejemale placebo in 95 (26,1%) v skupini, ki je prejemale litij. Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje s kvetiapinom, rezultati primerjave nadaljevalnega zdravljenja s kvetiapinom in prehoda na litij kažejo, da prehod na litij ni povezan s podaljšanjem časa do naslednjega recidiva motnje razpoloženja.

Klinična preskušanja so pokazala, da je kvetiapin učinkovit pri shizofreniji in maniji, če je uporabljen dvakrat na dan, čeprav ima kvetiapin farmakokinetični razpolovni čas približno 7 ur. To dodatno potrjujejo podatki študije s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), ki so pokazali, da se s kvetiapinom zasedenost receptorjev 5HT₂ in D₂ ohrani do 12 ur. Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 800 mg/dan, nista bili ovrednoteni.

Klinična varnost

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov podobna kot pri placebo (shizofrenija: 7,8 % s kvetiapinom, 8,0 % s placebo; bipolarna manija: 11,2 % s kvetiapinom in 11,4 % s placebo). V kratkotrajnih, s placebo kontroliranih kliničnih preskušanjih pri MDD in bipolarni depresiji je bil delež ekstrapiramidnih simptomov večji med prejemniki kvetiapina kot med prejemniki placeba. V kratkotrajnih, s placebo kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina 8,9 % in med uporabo placeba 3,8 %. V kratkotrajnih, s placebo kontroliranih kliničnih preskušanjih monoterapije pri hudi depresivni motnji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina s podaljšanim sproščanjem 5,4 % in med uporabo placeba 3,2 %. V kratkotrajnem, s placebo kontroliranim kliničnem preskušanju monoterapije pri starejših bolnikih s hudo depresivno motnjo je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina s podaljšanim sproščanjem 9,0 % in med uporabo placeba 2,3 %. Ne pri bipolarni depresiji ne pri MDD ni incidenca posameznih neželenih učinkov (npr. akatizije, ekstrapiramidne motnje, tremorja, diskinezije, distonije, nemira, nehotnih mišičnih kontrakcij, psihomotorične hiperaktivnosti in mišične

togosti) v nobeni terapevtski skupini 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 prejemnikom kvetiapina 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 prejemnikih placeba je bilo to povečanje 0,2 kg. Odstotek bolnikov, ki so prejeli kvetiapin in se jim je telesna masa povečala za ≥ 7 %, je segal od 5,3 % 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 v tabletah s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapinom v tabletah s podaljšanim sproščanjem pri odraslih bolnikih z akutno manijo je pokazala več neželenih učinkov s kombinacijo kvetiapina v tabletah s podaljšanim sproščanjem in litija (63 % v primerjavi z 48 % s kvetiapinom v tabletah s podaljšanim sproščanjem v kombinaciji s placebom). Rezultati o varnosti so pokazali večjo pojavnost (incidenca) 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. Pojavnost zaspanosti je bila večja v skupini, ki je prejela kvetiapin v tabletah s podaljšanim sproščanjem z dodatkom litija (12,7 %), kot v skupini, ki je prejela kvetiapin v tabletah 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 %).

Dolgotrajnejša preskušanja za preprečevanje ponovitev so imela odprto obdobje (ki je trajalo od 4 do 36 tednov); med odprtim obdobjem so bolniki prejeli kvetiapin, sledilo pa je randomizirano obdobje odtegnitve, med katerim so bolnike randomizirali na kvetiapin ali placebo. Pri bolnikih, 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, incidenca možgansko-žilnih neželenih učinkov na 100 bolnik-let ni bila višja med bolniki, ki so dobivali kvetiapin, kot med tistimi, ki so dobivali placebo.

V vseh kratkotrajnih kliničnih raziskavah, kjer so primerjali placebo z monoterapijo, pri bolnikih z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, je bila incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9 % pri bolnikih, ki so se zdravili s kvetiapinom v primerjavi z 1,5 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Incidenca sprememb na $>0,5$ - $<1,0 \times 10^9/l$ je bila med prejemniki kvetiapina in placebo enaka (0,2 %). V vseh kliničnih preskušanjih (kontroliranih s placebom, odprtih, primerjanih z aktivnim zdravljenjem) je pri bolnikih z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, bila incidenca vsaj ene spremembe števila nevtroficcev $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % in $<0,5 \times 10^9/l$ 0,21 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Zdravljenje s kvetiapinom je bilo povezano z odmerkom povezanim znižanjem koncentracije ščitničnih hormonov. Incidenca sprememb TSH je bila 3,2 % s kvetiapinom in 2,7 % s placebom. Incidenca recipročnih, potencialno klinično pomembnih sprememb T3 ali T4 in TSH je bila v teh preskušanjih majhna in opažene spremembe koncentracije ščitničnih hormonov niso bile povezane s klinično simptomatskim hipotiroidizmom. Znižanje celotnega in prostega T4 je bilo največje v prvih šestih tednih zdravljenja s kvetiapinom. Med dolgotrajnim zdravljenjem ni prišlo do dodatnega znižanja. V približno 2/3 vseh primerov je učinek na celotni in prosti T4 po prenehanju zdravljenja s kvetiapinom izginil, ne glede na trajanje zdravljenja.

Katarakte/zamotnitev očesne leče

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

Pediatrična populacija

Klinična učinkovitost

Učinkovitost in varnost kvetiapina so raziskali v 3-tedenski, s placebom kontrolirani študiji za zdravljenje manije (n = 284 bolnikov v ZDA, starih od 10 do 17 let). Približno 45 % te populacije bolnikov je imelo dodatno diagnozo ADHD (motnje s pomanjkanjem pozornosti in hiperaktivnostjo). Poleg tega je bila opravljena 6-tedenska, s placebom kontrolirana študija za zdravljenje shizofrenije (n = 222 bolnikov, starih od 13 do 17 let). Iz obeh študij so bili izključeni bolniki, za katere je bilo znano, da se ne odzovejo na kvetiapin. Zdravljenje s kvetiapinom so začeli s 50 mg na dan; odmerek so nato 2. dan povečali na 100 mg na dan, potem pa so odmerek titirali do ciljnega odmerka (manija od 400 do 600 mg na dan, 14 shizofrenija od 400 do 800 mg na dan) v korakih po 100 mg na dan, z dajanjem dvakrat ali trikrat na dan.

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

V študiji shizofrenije je bila razlika v povprečni spremembi po metodi najmanjših kvadratov celotnega seštevka PANSS v primerjavi z izhodiščem (učinkovina minus placebo) -8,16 za kvetiapin 400 mg/dan in -9,29 za kvetiapin 800 mg/dan. Ne shema z nižjim odmerkom (400 mg/dan) ne shema z višjim odmerkom (800 mg/dan) kvetiapina nista bili boljši od placeba, kar zadeva odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv (odziv je bil opredeljen kot ≥ 30 % zmanjšanje celotnega seštevka PANSS v primerjavi z izhodiščem). Tako pri maniji kot pri shizofreniji so večji odmerki dosegli številsko nižji odziv.

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

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

Klinična varnost

V kratkotrajnih zgoraj opisanih pediatričnih preskušanjih s kvetiapinom je imelo v preskušanju pri shizofreniji ekstrapiramidne simptome v skupini z učinkovino 12,9 % preiskovancev in v skupini s placebom 5,3 % preiskovancev, 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 ≥ 7 % od izhodiščne je bil v preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji v skupini z učinkovino 17 % in v skupini s placebom 2,5 %, v preskušanju pri bipolarni depresiji pa 12,5 % (učinkovina) in 6 % (placebo). Delež s samomorom povezanih dogodkov je bil v preskušanju pri shizofreniji v skupini z učinkovino 1,4 % in v skupini 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 prejel kvetiapin.

Dolgoročna varnost

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija

Kvetiapin se po peroralni uporabi dobro absorbira in izdatno presnovi. Jemanje s hrano ne vpliva bistveno na biološko uporabnost kvetiapina. Največja molarna koncentracija aktivnega presnovka norkvetiapina v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja znaša 35 % koncentracije, ugotovljene za kvetiapin. Farmakokinetika kvetiapina in norkvetiapina je v odobrenem razponu odmerkov linearna.

Porazdelitev

Kvetiapin je približno v 83 % vezan na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Kvetiapin se izdatno presnovi v jetrih. Po uporabi radioaktivno označenega kvetiapina predstavlja delež osnovne spojine v količini nespremenjenega zdravila, ki se izloči s sečem ali blatom, manj kot 5%. Raziskave *in vitro* kažejo, da je CYP3A4 glavni encim, odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. Norkvetiapin v prvi vrsti nastaja in se odstranjuje s CYP3A4. Približno 73 % radioaktivnosti se izloči v urinu in 21 % v blatu.

Za kvetiapin in več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapinom) je ugotovljeno, da *in vitro* rahlo zavirajo delovanje encimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4 humanega citokroma P450. *In vitro* je zavrtje CYP opazno le v koncentracijah, ki so približno 5- do 50-krat večje od koncentracij, doseženih pri človeku v razponu odmerkov od 300 do 800 mg/dan. Na podlagi teh rezultatov *in vitro* ni verjetno, da bi sočasna uporaba kvetiapina z drugimi zdravili povzročila klinično pomembno zavrtje presnovne drugih zdravil s citokromom P450.

Študije na živalih kažejo, da kvetiapin lahko inducira encime citokroma P450. Toda specifični študiji interakcij pri bolnikih s psihozo niso ugotovili povečanja aktivnosti citokroma P450 po uporabi kvetiapina.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja kvetiapina in norkvetiapina je približno 7 oziroma 12 ur. Povprečni molarni delež odmerka prostega kvetiapina in norkvetiapina, aktivnega presnovka v človeški plazmi, je <5% izločen v urinu.

Posebne slupine bolnikov

Spol

Kinetika kvetiapina se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

Starejši

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

Okvara jeter

Povprečni plazemski očistek kvetiapina se pri bolnikih z znano jetrno okvaro (stabilna alkoholna ciroza) zmanjša za približno 25 %. Ker se kvetiapin obsežno presnavlja v jetrih, je pri skupini bolnikov z jetrno okvaro pričakovati njegove zvišane koncentracije v plazmi. Pri teh bolnikih je potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki so bili zbrani pri 9 otrocih starih od 10 do 12 let in pri 12 mladostnikih ki so bila na ustaljenem zdravljenju z 400 mg kvetiapina dvakrat na dan. Na odmerek normalizirana plazemska koncentracija izhodne spojine, kvetiapina, je bila v stanju dinamičnega ravnovesja pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) na splošno podobna kot pri odraslih, toda C_{max} je bila pri otrocih v zgornjem delu razpona, ugotovljenega pri odraslih. AUC in C_{max} aktivnega presnovka norkvetiapina sta bili pri otrocih (starih od 10 do 12 let) višji kot pri odraslih (AUC približno 62 %, C_{max} približno 49 %), prav tako tudi pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) (AUC približno 28 %, C_{max} približno 14 %).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

V študiji embrio-fetalne toksičnosti pri kuncih so ugotovili večjo pojavnosti (incidenco) 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 približno enaki ali rahlo večji izpostavljenosti samic-mater kot je izpostavljenost pri človeku ob največjem terapevtskem odmerku. Pomen tega izsledka za človeka ni znan.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
povidon K29-32
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza 6cP (E 464)
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
makrogol 3350
triacetin
rumeni železov oksid E172 (v 25 mg, 100 mg in 150 mg tabletah)
rdeči železov oksid E172 (le v 25 mg tabletah)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (pretisni omoti iz PVC/PVDC/Al, pretisni omoti iz PVC/Al)
Vsebniki za tablete (HDPE)

Velikosti pakiranj:

Pretisni omoti:

Setinin 25 mg filmsko obložene tablete: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tablet
Setinin 100 mg filmsko obložene tablete: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tablet
Setinin 150 mg filmsko obložene tablete: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tablet
Setinin 200 mg filmsko obložene tablete: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tablet
Setinin 300 mg filmsko obložene tablete: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tablet

Vsebniki za tablete:

Setinin 25 mg filmsko obložene tablete: 100, 250 tablet
Setinin 100 mg filmsko obložene tablete: 100, 250 tablet
Setinin 150 mg filmsko obložene tablete: 100, 250 tablet
Setinin 200 mg filmsko obložene tablete: 250 tablet
Setinin 300 mg filmsko obložene tablete: 60, 250 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjordur
Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/10/01411/001-089

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 25.01.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 03.06.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1.7.2016