

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Treksta 25 mg filmsko obložene tablete

Treksta 100 mg filmsko obložene tablete

Treksta 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Treksta 25 mg filmsko obložene tablete:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.

Pomožne snovi:

Ena tableta vsebuje 0,95 mg laktoze.

Treksta 100 mg filmsko obložene tablete:

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

Pomožne snovi:

Ena tableta vsebuje 3,8 mg laktoze.

Treksta 200 mg filmsko obložene tablete:

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

Pomožne snovi:

Ena tableta vsebuje 7,6 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Treksta 25 mg filmsko obložene tablete:

Okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete v barvi breskve.

Treksta 100 mg filmsko obložene tablete:

Rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani.*

Treksta 200 mg filmsko obložene tablete:

Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete.

* Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Treksta je indicirano za:

- zdravljenje shizofrenije
- zdravljenje bipolarnе motnje:
 - za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji
 - za zdravljenje depresivnih epizod pri bipolarni motnji
 - za preprečevanje ponovitev epizod bipolarnе motnje pri tistih bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje s kvetiapiinom v primeru manične ali depresivne epizode

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Zdravilo Treksta se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Odrasli

Za zdravljenje shizofrenije

Za zdravljenje shizofrenije naj bolnik jemlje zdravilo Treksta dvakrat na dan. Celokupni dnevni odmerki v prvih štirih dneh zdravljenja so: 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan).

Po 4. dnevu zdravljenja je treba odmerek titrirati do običajnega učinkovitega odmerka od 300 do 450 mg/dan. Odmerek se lahko prilagodi v območju od 150 do 750 mg/dan, odvisno od posameznikovega kliničnega odziva in prenašanja zdravila.

Za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji

Za zdravljenje maničnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo, naj bolnik jemlje zdravilo Treksta dvakrat na dan. Celokupni dnevni odmerki v prvih štirih dneh zdravljenja so: 100 mg (1. dan), 200 mg (2. dan), 300 mg (3. dan) in 400 mg (4. dan). Nadaljnje povečevanje odmerka do 6. dneva mora biti postopno, do največ 800 mg/dan. Povečanje odmerka naj ne bo večje kot 200 mg/dan. Odmerek se lahko prilagodi v območju od 200 do 800 mg/dan, odvisno od posameznikovega kliničnega odziva in prenašanja zdravila. Običajen učinkovit odmerek je v območju od 400 do 800 mg na dan.

Za zdravljenje depresivnih epizod pri bipolarni motnji

Za zdravljenje depresivnih epizod pri bipolarni motnji se zdravilo Treksta daje enkrat na dan pred spanjem. Celokupni dnevni odmerki v prvih štirih dneh 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 niso opazili dodatnih koristi v skupini, ki je prejela 600 mg v primerjavi s skupino, ki je prejela 300-mg odmerek (glejte poglavje 5.1). Posameznim bolnikom lahko koristi 600-mg odmerek. Odmere večje od 300 mg lahko predpišejo zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju bipolarnе motnje. Klinična preskušanja so pokazala, da je možno razmisliti o zmanjšanju odmerka na najmanjši odmerek 200 mg pri posameznih bolnikih, pri katerih obstaja bojazen pojava tolerance.

Za preprečevanje recidiva bipolarnе motnje

Bolniki, ki so se odzvali na akutno zdravljenje bipolarnе motnje s kvetiapiinom, naj za preprečevanje ponovitve maničnih, mešanih ali depresivnih epizod pri bipolarni motnji nadaljujejo zdravljenje z enakim odmerkom. Odmerek je mogoče prilagoditi glede na klinični odziv in prenašanje posameznega bolnika, v razponu od 300 do 800 mg/dan dvakrat na dan. Pomembno je, da se za vzdrževalno zdravljenje uporablja najmanjši še učinkoviti odmerek zdravila.

Starejši

Tako kot druge antipsihotike in antidepresive, moramo tudi zdravilo Treksta pri starejših bolnikih uporabljati previdno, zlasti v začetnem obdobju odmerjanja zdravila. Povečevanje odmerka bo morda moralo potekati počasneje, z manjšim dnevnim terapevtskim odmerkom kot pri mlajših bolnikih, odvisno od posameznikovega kliničnega odziva in prenašanja zdravila. V primerjavi z mlajšimi bolniki je bil povprečni plazemski očistek kvetiapina pri starejših zmanjšan za 30 do 50 %.

Učinkovitost in varnost nista ovrednoteni pri bolnikih nad 65 let, z depresivnimi epizodami v okviru bipolarnе motnje.

Otroci in mladostniki

Uporaba kvetiapina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva, ker ni podatkov, ki bi podpirali uporabo zdravila pri tej starostni skupini. Ugotovitve s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj so predstavljene v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih. Zdravilo Treksta moramo zato pri bolnikih z znano jetrno okvaro uporabljati previdno, posebej v začetnem obdobju odmerjanja. Bolniki z znano jetrno okvaro naj zdravljenje začnejo s 25 mg/dan. Odmerek je treba dnevno povečati za 25 do 50 mg/dan, dokler ni dosežen učinkovit odmerek, odvisno od posameznikovega kliničnega odziva in prenašanja zdravila.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov v tem zdravilu.

Sočasna uporaba zaviralcev citokroma P450 3A4, kot so zaviralci proteaz HIV, protiglivična zdravila iz skupine azolov, eritromicin, klaritromicin in nefazodon, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let):

Uporaba kvetiapina pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva, ker ni podatkov, ki bi podpirali uporabo zdravila pri tej starostni skupini. Klinična preskušanja so pokazala, da so se poleg znanega varnostnega profila pri odraslih (glejte poglavje 4.8), nekateri neželeni učinki pojavljali pogosteje pri otrocih in mladostnikih kot pri odraslih (povečan apetit, povečana serumska koncentracija prolaktina in ekstrapiramidni simptomi). Pojavil pa se je tudi neželeni učinek, ki predhodno ni bil opažen v študijah pri odraslih (povišan krvni tlak). Pri otrocih in mladostnikih so opazili tudi spremembe preskusov delovanja ščitnice.

Dolgoročne varnostne posledice zdravljenja s kvetiapihom na rast in dozorevanje niso bile proučevane dlje kot 26 tednov. Dolgoročne posledice na kognitivni in vedenjski razvoj niso znane.

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih zdravljenja shizofrenije in bipolarnе motnje pri otrocih in mladostnikih je kvetiapin spremljala večja pogostnost ekstrapiramidnih simptomov (EPS) v primerjavi s placebom (glejte poglavje 4.8).

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje:

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Tako tveganje obstaja, vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno

stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno 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 možno tveganje za pojav s samomorom povezanih dogodkov po nenadnem prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom, zaradi znanih dejavnikov tveganja povezanih z boleznijo, ki jo zdravimo. Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje kvetiapin. Poleg tega so ta stanja lahko komorbidna stanja večjih depresivnih epizod. Zaradi tega je treba pri zdravljenju bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju hudih epizod depresije.

Znano je, da je tveganje za pojav samomorilnih misli ali za poskus samomora večje pri bolnikih, ki imajo v anamnezi s samomorom povezane dogodke ali pri tistih, pri katerih je pred začetkom zdravljenja v veliki meri prisotno samomorilno razmišljanje. Take bolnike je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

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

V kratkotrajnih, s placebom nadzorovanih, kliničnih preskušanjih bolnikov z epizodami velike depresije 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 %).

Ekstrapiramidni simptomi:

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih, ki so se zdravili zaradi epizod velike depresije pri bipolarni motnji so kvetiapin povezali s povečano pogostnostjo pojava ekstrapiramidnih simptomov (EPS) v primerjavi s placebom (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Uporabo kvetiapina je spremljal pojav akatizije za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali moteč nemir ter potreba po gibanju, ki ju pogosto spremlja bolnikova nezmožnost, da bi stal ali sedel pri miru. Pojav akatizije je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, ki se jim pojavijo ti simptomi, lahko povečanje odmerka škoduje.

Tardivna diskinezija:

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

Somnolenca in omotica:

Zdravljenje s kvetiapiinom so povezali s pojavom somnolence in podobnih simptomov, kot je sedacija (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih zdravljenja bolnikov z bipolarno depresijo se je ta učinek običajno pojavil v prvih treh dneh zdravljenja in je bil v glavnem blag do zmeren. Bolniki z bipolarno depresijo, pri katerih se pojavi huda somnolenca, potrebujejo pogostejše preglede najmanj 2 tedna od nastopa somnolence ali dokler se ne izboljšajo simptomi, potrebno je tudi pretehtati možnost prenehanja zdravljenja.

Zdravljenje s kvetiapiinom so povezali z ortostatsko hipotenzijo in spremljajočo omotico (glejte poglavje 4.8), ki se, tako kot somnolenca, po navadi pojavi v začetnem obdobju prilagajanja odmerka.

To lahko poveča pojavnost naključne poškodbe (padeč), še zlasti pri starejših bolnikih. Zato je treba bolnikom naročiti, naj bodo previdni, dokler se ne seznanijo z možnimi učinki zdravila.

Srčno-žilne bolezni:

Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, možgansko-žilno boleznijo ali pri drugih stanjih, ki povečajo nagnjenost k hipotenziji. Kvetiapin lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo, zlasti v obdobju začetne titracije odmerka, zato je v tem primeru treba odmerek zmanjšati ali ga titrirati bolj postopoma. Pri bolnikih s srčno-žilno boleznijo je treba razmisliti o počasnejšem režimu titracije.

Konvulzije:

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih ni bilo razlik v incidenci konvulzij med bolniki, zdravljenimi s kvetiapiinom, in tistimi, ki so jemali placebo. Podatkov o incidenci konvulzij, pri bolnikih z anamnezo konvulzivne motnje, ni na voljo. Kot pri ostalih antipsihotikih, je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnikov s konvulzijami v anamnezi (glejte poglavje 4.8).

Nevroleptični maligni sindrom:

Pojav nevroleptičnega malignega sindroma povezujejo z antipsihotičnim zdravljenjem, vključno s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.8). Klinični znaki vključujejo hipertermijo, spremembe psihičnega statusa, mišično togost, avtonomno nestabilnost in povečane vrednosti kreatin-fosfokinaze. V tem primeru je treba zdravljenje s kvetiapiinom prenehati in uvesti ustrezno zdravljenje.

Huda nevtropenija:

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom so občasno poročali o hudi nevtropeniji (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$). Večina primerov hude nevtropenije se je pojavila v nekaj mesecih po začetku zdravljenja s kvetiapiinom. Očitne povezave z odmerkom ni bilo. Izkušnje, pridobljene po prihodu zdravila na tržišče, kažejo, da levkopenija in/ali nevtropenija mineta po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom. Možna dejavnika tveganja za nevtropenijo sta že obstoječe manjše število belih krvnih celic in z zdravili povzročena nevtropenija v anamnezi. Bolniki, ki imajo število nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$, morajo prenehati z jemanjem kvetiapina. Bolnike je potrebno opazovati za znake in simptome okužb in preverjati število nevtrofilcev (dokler ne presežejo vrednosti $1,5 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 5.1).

Medsebojna delovanja:

Glejte tudi poglavje 4.5.

Sočasna uporaba kvetiapina in močnih induktorjev jetrnih encimov, kot sta karbamazepin ali fenitoin, bistveno zmanjša plazemske koncentracije kvetiapina, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapiinom. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, se lahko zdravljenje s kvetiapiinom začne le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapiinom večje od tveganj pri prenehanju zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna in, če je potrebno, induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom).

Telesna masa:

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kvetiapiinom, so poročali o povečanju telesne mase, zato je slednjo treba spremljati ter nadzirati kot je klinično primerno in v skladu z ustreznimi smernicami o zdravljenju z antipsihotiki (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Hiperglikemija:

Med zdravljenjem s kvetiapiinom so redko poročali o pojavu hiperglikemije in/ali o poslabšanju sladkorne bolezni, ki je bila v posameznih primerih povezana s ketoacidozo ali komo, vključno s posameznimi smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Pri nekaterih bolnikih so poročali o predhodnem povečanju telesne mase, kar je lahko dejavnik dovzetnosti. Priporočljiv je ustrezen klinični nadzor v skladu z ustreznimi smernicami o zdravljenju z antipsihotiki. Bolnike, ki se zdravijo z antipsihotiki, kot je kvetiapin, je treba opazovati za znake in simptome hiperglikemije (kot so polidipsija, poliurija,

polifagija in šibkost), pri bolnikih s sladkorno boleznijo in bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj sladkorne bolezni pa je potrebno redno klinično spremljanje za morebitno poslabšanje nadzora glukoze. Potrebno je redno spremljanje telesne mase.

Lipidi:

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom so poročali o povečanju vrednosti trigliceridov, LDL in celokupnega holesterola, ter zmanjšanju HDL holesterola (glejte poglavje 4.8). Spremenjene vrednosti lipidov je treba klinično ustrezno zdraviti.

Presnovno tveganje:

Glede na opažene spremembe v telesni masi, ravneh glukoze v krvi (glejte poglavje hiperglikemija) in lipidov, ki so jih opažali v kliničnih študijah, se lahko pri bolnikih (vključno s tistimi z normalno izhodiščno vrednostjo) lahko pojavi poslabšanje profila presnovnega tveganja, kar je potrebno ustrezno klinično obravnavati (glejte poglavje 4.8).

Podaljšanje intervala QT:

V kliničnih preskušanjih in pri uporabi v skladu s SmPC (povzetkom glavnih značilnosti zdravila) kvetiapina niso povezali z dolgotrajnejšim povečanjem absolutnih intervalov QT. So pa v obdobju po prihodu zdravila na tržišče poročali o podaljšanju intervala QT pri običajnem odmerjanju (glejte poglavje 4.8) in pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Kot pri ostalih antipsihotikih je potrebna previdnost, kadar se kvetiapin predpiše bolnikom s srčno-žilnimi boleznimi ali podaljšanjem intervala QT v družinski anamnezi. Ravno tako je potrebna previdnost pri predpisovanju kvetiapina v kombinaciji z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT ali pri sočasnem zdravljenju z nevroleptiki, zlasti pri starostnikih, pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT, kongestivnim srčnim popuščanjem, srčno hipertrofijo, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Prenehanje zdravljenja:

Akutni odtegnitveni simptomi, kot so nespečnost, navzea, glavobol, driska, bruhanje, omotica in razdražljivost, so bili opisani po nenadnem prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom. Priporočljivo je postopno prenehanje zdravljenja v obdobju najmanj enega do dveh tednov (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco:

Kvetiapin nima odobrene indikacije za zdravljenje bolnikov s psihozo, povezano z demenco.

V randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanjih so v populaciji demenčnih bolnikov pri uporabi nekaterih atipičnih antipsihotikov opazili 3-kratno povečanje tveganja za možgansko-žilne neželene učinke. Mehanizem tega povečanja tveganja ni znan. Povečanega tveganja se ne da izključiti pri ostalih antipsihotikih in ostalih populacijah bolnikov. Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap.

V meta-analizi atipičnih antipsihotičnih zdravil so poročali, da je pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, tveganje za smrt večje v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Vendar pa je bila v dveh 10-tedenskih, s placebom nadzorovanih študijah s kvetiapiinom v isti populaciji bolnikov (n = 710; povprečna starost 83 let; razpon 56-99 let) incidenca smrtnih primerov pri bolnikih, ki so jih zdravili s kvetiapiinom, 5,5 % v primerjavi s 3,2 % v skupini, ki je prejela placebo. Bolniki v teh preskušanjih so umrli zaradi različnih vzrokov, ki so se ujemali s pričakovanji za to populacijo. Ti podatki ne potrjujejo vzročne povezave med zdravljenjem s kvetiapiinom in smrtjo pri starejših bolnikih z demenco.

Disfagija:

V povezavi z kvetiapiinom so poročali o disfagiji (glejte poglavje 4.8). Kvetiapin je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih z večjim tveganjem za aspiracijsko pljučnico.

Venski tromboembolizem (VTE):

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o primerih venskega tromboembolizma (VTE). Ker so pri bolnikih, ki se zdravijo z antipsihotiki, pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za pojav VTE, je treba vse možne dejavnike tveganja za pojav VTE ugotoviti pred in med zdravljenjem z zdravilom Treksta ter vpeljati ustrezne preprečevalne ukrepe.

Pankreatitis:

O pankreatitisu so poročali v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja. Dejavniki tveganja niso bili vzročno povezani v vseh poročilih iz obdobja trženja, vendar so bili pri mnogih bolnikih prisotni dejavniki, za katere je znano, da so povezani s pankreatitisom, npr. zvišanje trigliceridov (glejte poglavje 4.4), žolčni kamni in uživanje alkohola.

Dodatne informacije:

Podatki iz raziskav o uporabi kvetiapina v kombinaciji z valprojsko kislino ali litijem pri zdravljenju akutnih zmernih do hudih maničnih epizod so omejeni; vendar so kombinirano zdravljenje bolniki dobro prenašali (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatki iz raziskav so pokazali aditivni učinek v tretjem tednu zdravljenja.

Laktoza:

Tablete zdravila Treksta vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glede na primarne učinke kvetiapina na osrednji živčni sistem je potrebna previdnost pri uporabi kvetiapina v kombinaciji z drugimi zdravili s centralnim delovanjem in z alkoholom.

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je encim, ki je primarno odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. V študijah interakcij pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba kvetiapina (odmerek 25 mg) s ketokonazolom, zaviralcem CYP3A4, povzročila 5- do 8-kratni porast AUC kvetiapina. Na tej osnovi je sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP3A4 kontraindicirana. Prav tako ni priporočljiva uporaba kvetiapina skupaj s sokom grenivke.

V preskušanjih s ponavljajočimi odmerki za oceno farmakokinetike kvetiapina, uporabljenega pred in med zdravljenjem s karbamazepinom (znan induktor jetrnih encimov), so pri bolnikih ugotovili, da sočasna uporaba karbamazepina pomembno poveča očistek kvetiapina. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapinu (izmerjeno z AUC) v povprečju na 13 % izpostavljenosti med uporabo samega kvetiapina; pri nekaterih bolnikih so opazili še večji učinek. Kot posledica te interakcije pride lahko do zmanjšanja plazemskih koncentracij, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapinom. Sočasno zdravljenje s kvetiapinom in fenitoinom (prav tako induktor mikrosomalnih encimov) povzroči izrazito povečanje očistka kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki se zdravijo z induktorjem jetrnih encimov, je možno začeti zdravljenje s kvetiapinom le, če lečeči zdravnik določi, da je možna korist zdravljenja s kvetiapinom večja od tveganja pri prekinitvi zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov postopna in, če je potrebno, lahko induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom) (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasnem jemanju z antidepressivom imipraminom (znanim zaviralcem CYP 2D6) ali fluoksetinom (znanim zaviralcem CYP 3A4 in CYP 2D6) se farmakokinetika kvetiapina ni pomembno spremenila.

Pri sočasnem jemanju z antipsihotikom risperidonom ali haloperidolom se farmakokinetika kvetiapina ni pomembno spremenila. Pri sočasni uporabi kvetiapina in tioridazina se je očistek kvetiapina povečal za približno 70 %.

Farmakokinetika kvetiapina se pri sočasnem jemanju cimetidina ni spremenila.

Farmakokinetika litija se pri sočasnem jemanju kvetiapina ni spremenila.

Pri sočasni uporabi se farmakokinetiki natrijevega valproata in kvetiapina nista klinično pomembno spremenili. Retrospektivna študija otrok in mladostnikov, ki so prejeli valproat, kvetiapin ali oba, je ugotovila večjo incidenco levkopenije in nevtropenije v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje, kot v skupinah, ki sta prejeli monoterapijo.

Formalne študije medsebojnega delovanja s pogosto uporabljanimi zdravili za srčno-žilne bolezni niso bile izvedene.

Pri sočasni uporabi kvetiapina in zdravil, za katera je znano, da povzročajo elektrolitsko neravnovesje ali povečajo QT interval, je potrebna previdnost.

Poročali so o lažno pozitivnih rezultatih encimskih preiskav (EIA, *Enzyme immunoassays*) za določanje metadona in tricikličnih antidepressivov pri bolnikih, ki jemljejo kvetiapin. Priporočljivo je potrditi vprašljive rezultate encimskih preiskav z ustrežno kromatografsko metodo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Varnost in učinkovitost uporabe kvetiapina pri nosečnicah ni ugotovljena. Do zdaj v preskusih na živalih ni bilo znakov, ki bi kazali na škodljive učinke, čeprav možnih učinkov na oko ploda še niso preučevali. Zato se sme kvetiapin uporabljati med nosečnostjo le, če koristi zdravljenja upravičujejo možna tveganja. Pri novorojenčkih nosečnic, ki so jemale kvetiapin, so bili opaženi neonatalni odtegnitveni simptomi.

Obstajajo objavljena poročila o izločanju kvetiapina v materino mleko, vendar pa podatki o izločeni količini niso enotni. Doječim ženskam je treba svetovati naj ne dojijo med zdravljenjem s kvetiapinom.

Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno s kvetiapinom) se lahko pojavijo neželeni učinki, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, ki se lahko razlikujejo glede na resnost in trajanje po porodu. Poročali so o vznemirjenosti, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, dihalni stiski in motnjah hranjenja. Zato je treba novorojenčke skrbno spremljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi svojih primarnih učinkov na osrednji živčni sistem lahko kvetiapin vpliva na dejavnosti, ki zahtevajo pozornost. Zato je potrebno bolnikom svetovati, da ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler ne ugotovijo, koliko so sami dovzetni za te učinke.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki kvetiapina, o katerih so poročali najpogosteje, so somnolenca, omotica, suha usta, blaga astenija, konstipacija, tahikardija, ortostatska hipotenzija in dispepsija.

Kot pri drugih antipsihotikih so tudi pri kvetiapinu poročali o povečanju telesne mase, sinkopi, nevroleptičnem malignem sindromu, levkopeniji, nevtropeniji in perifernem edemu.

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

Neželeni učinki so razdeljeni po naslednjih ocenah pogostnosti: 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 ($< 1/10.000$); neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznani
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zmanjšanje vrednosti hemoglobina ²³	Levkopenija ^{1,2,9} , zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje števila eozinofilcev ²⁸	trombocitopenija, anemija, zmanjšanje števila trombocitov ¹⁴	agranulocitoza ²⁷		nevtropenija ¹
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost (vključno z alergijskimi reakcijami na koži)		anafilaktična reakcija ⁶	
Bolezni endokrinega sistema		hiperprolaktinemija ¹⁶ , znižanje celotnega T ₄ ²⁵ , znižanje prostega T ₄ ²⁵ , znižanje celotnega T ₃ ²⁵ , zvišanje TSH ²⁵	znižanje prostega T ₃ ²⁵ , hipotiroidizem ²²		neustrezna sekrecija antidiuretičnega hormona	
Presnovne in prehranske motnje	povečanje vrednosti serumskih trigliceridov ^{11,31} , povečanje vrednosti celokupnega holesterola (predvsem LDL holesterola) ^{12,31} , zmanjšanje vrednosti HDL holesterola ^{18,31} , povečanje telesne mase ^{9,31}	povečan apetit, povečanje glukoze v krvi do hiperglikemične vrednosti ^{7,31}	hiponatremija ²⁰ , sladkorna bolezen ^{1,5,6}	metabolni sindrom ³⁰		
Psihiatrične motnje		nenavadne sanje in nočne more, samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje ²¹		somnambulizem in podobne reakcije, npr. govorjenje med spanjem in s spanjem povezana motnja hranjenja		

Bolezni živčevja	omotica ^{4,17} somnia ^{2,17} , glavobol	sinkopa ^{4,17} ekstra- piramidni simptomi ^{1,22} , disartrija	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, tardivna diskinezija ^{1,6}			
Očesne bolezni		zamegljen vid				
Srčne bolezni		tahikardija ⁴ , palpitacije ²⁴	podaljšanje intervala QT ^{1,13,19} , bradikardija ^{xx}			
Žilne bolezni		ortostatska hipotenzija ^{4,17}		venski trombo- embolizem ¹		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinal- nega prostora		rinitis, dispneja ²⁴				
Bolezni prebavil	suha usta	konstipacija, dispepsija, bruhanje ²⁶	disfagija ⁸	pankreatitis ¹		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečanje vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST) ³ , povečanje vrednosti gama-GT ³		zlatenica ⁶ , hepatitis ⁶		
Bolezni kože in podkožja					angioedem ⁶ , Stevens- Johnsonov sindrom ⁶	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva					rabdomioliza	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju						odtegnitveni sindrom novo- rojenčkov ³²
Motnje reprodukcije in dojk			spolna disfunkcija	priapizem, galaktoreja, otekanje dojk, menstrualna motnja		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	odtegnitveni simptomi (po prenehanju zdravljenja) ^{1,10}	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		nevroleptični maligni sindrom ¹ , hipotermija		

Preiskave				povečanje vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi ¹⁵		
-----------	--	--	--	--	--	--

- (1) Glejte poglavje 4.4.
- (2) Somnolenca se pojavi običajno v prvih dveh tednih zdravljenja in v splošnem mine pri nadaljnjem jemanju kvetiapina.
- (3) Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali kvetiapin, so opazili asimptomatično povečanje vrednosti (sprememba od normalne do $> 3 \times \text{ULN}$ ob katerem koli času) serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama-GT. Ta povečanja so pri nadaljnjem zdravljenju s kvetiapihom običajno reverzibilna.
- (4) Kot pri ostalih antipsihotikih z zaviralnim delovanjem na adrenergične receptorje alfa 1 lahko kvetiapin, predvsem v začetnem obdobju titracije odmerkov, povzroči ortostatsko hipotenzijo, povezano z omotico, s tahikardijo in pri nekaterih bolnikih tudi s sinkopo (glejte poglavje 4.4).
- (5) V zelo redkih primerih so poročali o poslabšanju že obstoječe sladkorne bolezni.
- (6) Izračun pogostnosti teh neželenih učinkov je bil izdelan le na osnovi podatkov, pridobljenih po prihodu zdravila Treksta na tržišče.
- (7) Vrednost glukoze na tešče $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7 \text{ mmol/l}$) ali vrednost glukoze po obroku $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$) v vsaj enem primeru.
- (8) Pri zdravljenju s kvetiapihom v primerjavi s placebom so opazili povečano pogostnost disfagije samo v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.
- (9) Na podlagi $> 7 \%$ povečanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. Pojavi se predvsem v začetnih tednih zdravljenja.
- (10) V akutnih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih s kvetiapihom v monoterapiji, kjer so ocenjevali simptome po prenehanju jemanja zdravila, so opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, navzea, glavobol, driska, bruhanje, omotica in razdražljivost. Pogostnost teh reakcij se je znatno zmanjšala po enem tednu od prenehanja zdravljenja.
- (11) Vrednost trigliceridov $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/l}$) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/l}$) (bolniki, stari < 18 let) v vsaj enem primeru.
- (12) Vrednost holesterola $\geq 240 \text{ mg/dl}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 5,172 \text{ mmol/l}$) (bolniki, stari < 18 let) v vsaj enem primeru. Povečanje LDL holesterola za $\geq 30 \text{ mg/dl}$ ($\geq 0,769 \text{ mmol/l}$) je bilo opaženo zelo pogosto. Povprečna sprememba pri bolnikih, ki so imeli to povečanje, je bila $41,7 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,07 \text{ mmol/l}$).
- (13) Glejte besedilo spodaj.
- (14) Število trombocitov $\leq 100 \times 10^9/l$ v vsaj enem primeru.
- (15) Na podlagi poročil o neželenih učinkih v kliničnih preskušanjih, povečanje vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi, ki ni povezano z nevroleptičnim malignim sindromom.
- (16) Ravni 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 kateremkoli času.
- (17) Lahko povzroči padce.
- (18) Holesterol HDL: $< 40 \text{ mg/dl}$ ($1,025 \text{ mmol/l}$) moški; $< 50 \text{ mg/dl}$ ($1,282 \text{ mmol/l}$) ženske ob kateremkoli času.
- (19) Pogostnost bolnikov s spremembo QTc iz $< 450 \text{ ms}$ na $\geq 450 \text{ ms}$ z $\geq 30 \text{ ms}$ povečanjem. V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih s kvetiapihom je bila povprečna sprememba in pogostnost bolnikov s klinično značilno spremembo QTc, med placebom in kvetiapihom podobna.
- (20) Sprememba iz $> 132 \text{ mmol/l}$ na $< 132 \text{ mmol/l}$ v vsaj enem primeru.
- (21) Poročali so o primerih razmišljanja o samomoru in samomorilnem vedenju med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s kvetiapihom, ki se podaljšano sprošča (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
- (22) Glejte poglavje 5.1.
- (23) Zmanjšanje vrednosti hemoglobina na $\leq 13 \text{ g/dl}$ ($8,07 \text{ mmol/l}$) pri moških in $\leq 12 \text{ g/dl}$ ($7,45 \text{ mmol/l}$) pri ženskah se je vsaj enkrat pojavilo pri 11% bolnikov v vseh preskušanjih, vključno z odprtimi deli preskušanj. Pri teh bolnikih je bilo povprečno največje zmanjšanje vrednosti hemoglobina kadar koli $-1,50 \text{ g/dl}$.
- (24) To je bilo pogosto opisano v okoliščinah s tahikardijo, omotico, ortostatsko hipotenzijo in/ali osnovno srčno/respiratorno boleznijo.
- (25) Na podlagi sprememb od normalne izhodiščne do potencialno klinično pomembne vrednosti kadar koli po izhodišču v vseh preskušanjih. Spremembe celotnega T_4 , prostega T_4 , celotnega T_3 in prostega T_3 so opredeljene kot $< 0,8$ -kratna spodnja normalna meja (pmol/l) in sprememba TSH kot $> 5 \text{ mIU/l}$ kadar koli.
- (26) Na podlagi večje pogostnosti bruhanja med starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let).

- (27) Sprememba v številu nevtrofilcev od $\geq 1,5 \times 10^9$ celic/l ob izhodišču do $< 0,5 \times 10^9/l$ kadar koli med zdravljenjem.
- (28) Na podlagi sprememb od normalne izhodiščne do potencialno klinično pomembne vrednosti kadar koli po izhodišču v vseh preskušanjih. Sprememba v številu eozinofilcev je opredeljena kot $> 1 \times 10^9/l$ kadar koli.
- (29) Na podlagi sprememb od normalne izhodiščne do potencialno klinično pomembne vrednosti kadar koli po izhodišču v vseh preskušanjih. Spremembe v številu belih krvnih celic (WBC) so opredeljene kot $\leq 3 \times 10^9$ celic/l kadar koli.
- (30) Na podlagi poročil o neželenem učinku, metabolnem sindromu, iz vseh kliničnih preskušanj s kvetiapiinom.
- (31) V kliničnih študijah so pri nekaterih bolnikih opazili poslabšanje več kot enega od presnovnih dejavnikov – telesne mase, glukoze v krvi in lipidov (glejte poglavje 4.4).
- (32) Glejte poglavje 4.6
- (XX) Lahko se pojavi pred ali ob uvedbi zdravljenja in je povezana s hipotenzijo in/ali sinkopo. Pogostnost je navedena na podlagi poročil o neželenem učinku bradikardiji in povezanih učinkih v vseh kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom.

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

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

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.

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: 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 ($< 1/10.000$); neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznani
Presnovne in prehranske motnje	povečan apetit					
Bolezni živčevja	ekstrapiramidni simptomi ³					
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		razdražljivost ⁴				
Preiskave	povečane vrednosti prolaktina ¹ , zvišanja krvnega tlaka ²					

- (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 ob kateremkoli času. Pri manj kot 1 % bolnikov se je vrednost prolaktina povečala na $> 100 \mu\text{g/l}$.
- (2) Na podlagi zgornjih sprememb klinično pomembni pragi (prirejeno po merilih *National Institutes of Health*) ali zvišanja sistoličnega tlaka $> 20 \text{ mmHg}$ ali diastoličnega tlaka $> 10 \text{ mmHg}$ kadarkoli v dveh akutnih (3- do 6-tedenskih) s placebom nadzorovanih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih.
- (3) Glejte poglavje 5.1.
- (4) Opomba: pogostnost se ujema z ugotovljeno pri odraslih, toda razdražljivost ima lahko pri otrocih in mladostnikih drugačne klinične posledice kot pri odraslih.

4.9 Preveliko odmerjanje

V splošnem so poročali o znakih in simptomih, ki so posledica povečanja znanih farmakoloških učinkov zdravilne učinkovine, npr. dremavost in sedacija, tahikardija in hipotenzija.

O smrtnih izidih so poročali v kliničnih preskušanjih po akutnem prevelikem odmerku 13,6 g, po prihodu zdravila na tržišče pa pri tako majhnih odmerkih kot je 6 g samega kvetiapina. Vendar pa so poročali tudi o preživetju po akutnem prevelikem odmerjanju do 30 g. Izkušnje iz obdobja trženja zdravila so primeri prevelikega odmerjanja samega kvetiapina, ki so se končali s smrtjo ali komo. Dodatno so bili v primerih prevelikega odmerjanja kvetiapina samega opisani naslednji učinki: podaljšanje intervala QT, konvulzije, *status epilepticus*, rabdomioliza, depresija dihanja, zastoj urina, zmedenost, delirij in/ali agitiranost.

Bolniki z obstoječo hudo srčno-žilno boleznijo imajo lahko večje tveganje za pojav učinkov prevelikega odmerjanja (glejte poglavje 4.4 Srčno-žilne bolezni).

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota za kvetiapin ni. Pri hudih znakih zastrupitve moramo pomisliti tudi na možnost zaužitja več različnih zdravil. Priporočljivi so ukrepi intenzivne nege, ki naj vključujejo postopke za sprostitev in vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti, zagotavljanje ustrezne oksigenacije in ventilacije, ter spremljanje in podporo delovanja srca in žilja. Čeprav možnosti preprečevanja absorpcije prevelikih odmerkov niso preučevali, lahko v primerih hude zastrupitve razmislimo tudi o možnosti praznjenja želodca, po možnosti v prvi uri po zaužitju. V poštev pride tudi dajanje aktivnega oglja skupaj z odvajalom.

V primerih prevelikega odmerjanja kvetiapina je treba refraktarno hipotenzijo zdraviti z ustreznimi ukrepi, npr. intravenskimi tekočinami in/ali simpatikomimetičnimi zdravili. Adrenalinu in dopaminu se je treba izogniti, ker lahko v primeru s kvetiapinom povzročene alfa-blokade, beta-stimulacija poslabša hipotenzijo.

Strog zdravniški nadzor in spremljanje je potrebno dokler bolnik ne okreva.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antipsihotiki

Oznaka ATC: N05AH04

Mehanizem delovanja

Kvetiapin je atipični antipsihotik.

Kvetiapin in aktivni plazemski presnovek pri človeku, norkvetiapin, delujeta na široko vrsto nevrottransmiterskih receptorjev. Kvetiapin in norkvetiapin imata afiniteto za možganske serotoninske (5-HT₂) in dopaminske receptorje D₁ in D₂. Kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje in večja selektivnost za receptorje 5-HT₂ v primerjavi z receptorji D₂ najverjetneje prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim in manjši nagnjenosti k ekstrapiramidnim neželenim učinkom (EPS) kvetiapina v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Poleg tega ima norkvetiapin veliko afiniteto za transporter noradrenalina (NET). Kvetiapin in norkvetiapin imata veliko afiniteto tudi za histaminske in adrenergične receptorje alfa₁, manjšo afiniteto pa za adrenergične receptorje alfa₂ in serotoninske receptorje 5-HT_{1A}. Afiniteta kvetiapina za muskarinske ali benzodiazepinske receptorje je majhna.

Farmakodinamični učinki

Kvetiapin je učinkovit v testih za ugotavljanje antipsihotičnega delovanja, npr. pri reakciji pogojenega izogibanja. Zavira tudi delovanje agonistov dopamina, izmerjeno bodisi na podlagi opazovanja vedenja ali elektrofiziološko, in povečuje koncentracije presnovkov dopamina, kar je nevrokemijski pokazatelj zaviranja receptorjev D₂.

V predkliničnih raziskavah, ki napovejo nagnjenost k EPS, so pokazali, da kvetiapin ni kot drugi tipični antipsihotiki in ima atipičen profil. Kvetiapin pri kronični uporabi ne povzroča supersenzitivnosti dopaminskih receptorjev D₂. V odmerkih, ki učinkovito zavirajo dopaminske receptorje D₂, povzroča kvetiapin le šibko katalepsijo. Pri kronični uporabi kvetiapin deluje selektivno na limbični sistem, tako da zavira depolarizacijo v mezolimbicnih, ne pa tudi v nigrostriatnih dopaminergičnih nevronih. Po akutni in kronični uporabi kvetiapin izkazuje minimalno nagnjenost k distoniji pri opicah vrste Cebus, ki so senzitivirane s haloperidolom ali zdravil še niso prejemale (glejte poglavje 4.8).

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

Rezultati treh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj pri bolnikih s shizofrenijo pri različnih odmerkih kvetiapina ne kažejo na razlike glede pogostnosti EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov med skupino, ki je prejemale kvetiapin, in skupino, ki je prejemale placebo. V s placebom nadzorovanem preskušanju z ustaljenimi odmerki kvetiapina v območju od 75 do 750 mg/dan niso dokazali povečanja EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov. Dolgoročna učinkovitost kvetiapina v zdravlilu s takojšnjim sproščanjem, za preprečevanje relapsov shizofrenije, v slepljenih kliničnih preskušanjih, ni bila potrjena. V odprtih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo, je bil kvetiapin učinkovit pri vzdrževanju kliničnega izboljšanja med nadaljevalnim zdravljenjem pri tistih bolnikih, ki so se odzvali na začetku zdravljenja, kar nakazuje na dolgoročno učinkovitost.

Bipolarna motnja

V štirih s placebom nadzorovanih preskušanjih, od katerih so v dveh uporabili kvetiapin v monoterapiji, v dveh pa v kombinaciji z litijem ali valproatom, so ocenjevali odmerke kvetiapina do 800 mg/dan pri zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod; opazili niso nobenih razlik v pogostnosti EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov med skupino, ki je prejemale kvetiapin, in skupino, ki je prejemale placebo.

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

Povprečni mediani odmerek kvetiapina v zadnjem tednu pri bolnikih, ki so se na zdravlilo odzivali, je bil približno 600 mg/dan, približno 85 % teh bolnikov pa je bilo v območju odmerkov med 400 in 800 mg/dan.

V 4 kliničnih preskušanjih, ki so trajala 8 tednov, pri bolnikih z zmernimi do hudimi depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji I ali II, so pokazali, da je kvetiapin v zdravlilu s takojšnjim sproščanjem v odmerkih 300 mg in 600 mg v primerjavi s placebom statistično značilno izboljšal ustrezne rezultate meritev: povprečno izboljšanje na lestvici MADRS in odziv opredeljen kot vsaj 50 % izboljšanje skupnega rezultata na lestvici MADRS od izhodiščne vrednosti. Med jakostjo učinkov na bolnike, ki so prejemale kvetiapin v zdravlilu s takojšnjim sproščanjem v odmerku 300 mg, in tistimi, ki so prejemale 600 mg odmerek, ni bilo razlike.

V fazi nadaljevanja dveh izmed teh preskušanj so pokazali, da je dolgotrajno zdravljenje bolnikov, ki se odzivajo na zdravljenje s kvetiapiinom v zdravilu s takojšnjim sproščanjem v odmerku 300 mg ali 600 mg, učinkovit pri simptomih depresije v primerjavi s placebom, ni pa učinkovit glede simptomov manije. V dveh študijah, v katerih so vrednotili sposobnost kvetiapina v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja za preprečevanje ponovnega pojavljanja epizod pri bolnikih z manijo, depresijo ali mešanimi razpoloženskimi epizodami, se je pokazalo, da je kombinacija s kvetiapiinom bolj učinkovita v podaljšanju časa do ponovnega pojava katerega koli razpoloženskega dogodka (maničnega, mešanega ali depresivnega) kot monoterapija s stabilizatorji razpoloženja. Kvetiapiin so bolniki prejeli dvakrat dnevno v območju od 400 do 800 mg na dan, v kombinaciji z litijem ali valproatom.

V dolgoročni študiji (do 2 leti zdravljenja), ki je ocenjevala preprečevanje ponovitev pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi razpoloženskimi epizodami, je bil kvetiapiin glede časa do ponovitve katerega koli razpoloženskega dogodka (maničnega, mešanega ali depresivnega), pri bolnikih z bipolarno motnjo I, superioren v primerjavi s placebom. Število bolnikov z epizodo motnje razpoloženja je bilo 91 (22,5 %) v skupini bolnikov, ki je prejela kvetiapiin, 208 (51,5 %) v skupini bolnikov, ki je prejela placebo in 95 (26,1 %) v skupini, ki se je zdravila z litijem. Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje s kvetiapiinom, rezultati primerjave nadaljevalnega zdravljenja s kvetiapiinom in prehoda na litij kažejo, da prehod na litij ni povezan s podaljšanjem časa do naslednje ponovitve motnje razpoloženja.

Klinična preskušanja so pokazala, da je kvetiapiin učinkovit pri shizofreniji in maniji ob uporabi dvakrat na dan, čeprav je farmakokinetični razpolovni čas kvetiapina približno 7 ur. To dodatno podpirajo podatki študije s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), kjer so ugotovili, da so receptorji 5-HT₂ in D₂ zasedeni s kvetiapiinom do 12 ur. Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 800 mg/dan, nista bili ocenjeni.

Klinična varnost

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

V kratkotrajnih, s placebom nadzorovanih študijah s stalnim odmerkom (od 50 mg/dan do 800 mg/dan), ki so trajale od 3 do 8 tednov, se je bolnikom, ki so prejeli kvetiapiin, telesna masa v povprečju povečala od 0,8 kg, z dnevnim odmerkom 50 mg, do 1,4 kg, z dnevnim odmerkom 600 mg (z manjšim povečanjem z dnevnim odmerkom 800 mg); pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo to povečanje 0,2 kg. Odstotek bolnikov, ki so prejeli kvetiapiin in se jim je telesna masa povečala za ≥ 7 %, je segal od 5,3 % z dnevnim odmerkom 50 mg do 15,5 % z dnevnim odmerkom 400 mg (z

manjšim povečanjem z dnevniema odmerkoma 600 mg in 800 mg); pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo to povečanje 3,7 %.

Dolgotrajnejša preskušanja za preprečevanje ponovitev so imela odprto obdobje (ki je segalo od 4 do 36 tednov) v katerem so bolniki prejeli kvetiapin, sledilo pa je randomizirano obdobje odtegnitve, med katerim so bolniki 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, nadzorovanih s placebom, pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, incidenca možgansko-žilnih neželenih dogodkov na 100 bolnikov - let pri bolnikih, ki so se zdravili s kvetiapinom, ni bila večja v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo.

V vseh kratkotrajnih s placebom nadzorovanih preskušanjih monoterapije, pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, je bila incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$ pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapinom, 1,9 % in 1,3% pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Incidenca sprememb na $> 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/l$ je bila med prejemniki kvetiapina in placeba enaka (0,2 %). V vseh kliničnih preskušanjih (nadzorovanih s placebom, odprtih in primerjanih z aktivnim zdravljenjem), je bila incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$ med prejemniki kvetiapina, ki so imeli izhodiščno število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, 2,9 %; pri spremembi na $< 0,5 \times 10^9/l$ je bila incidenca 0,21 %.

Zdravljenje s kvetiapinom je bilo povezano z odmerkom povezanim zmanjšanjem koncentracije ščitničnih hormonov. Incidenca sprememb TSH je bila 3,2 % za kvetiapin in 2,7 % za placebo. Incidenca recipročnih, potencialno klinično pomembnih sprememb T3 ali T4 in TSH je bila v teh preskušanjih redka in opažene spremembe koncentracije ščitničnih hormonov niso bile povezane s klinično simptomatskim hipotiroidizmom.

Zmanjšanje celotnega in prostega T4 je bilo največje v prvih šestih tednih zdravljenja s kvetiapinom. Med dolgotrajnim zdravljenjem ni prišlo do dodatnega zmanjšanja. 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/motnosti očesne leče

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

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

Učinkovitost in varnost kvetiapina so raziskali v 3-tedenski, s placebom nadzorovani študiji za zdravljenje manije (n = 284 bolnikov v ZDA, starih od 10 do 17 let). Približno 45 % te populacije bolnikov je imelo dodatno diagnozo motnje s pomanjkanjem pozornosti in hiperaktivnostjo (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD). Poleg tega je bila opravljena 6-tedenska, s placebom nadzorovana 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 odmerek titrirali do ciljnega odmerka (pri maniji od 400 do 600 mg na dan, pri shizofreniji od 400 do 800 mg na dan) v korakih po 100 mg na dan in z uporabo dvakrat ali trikrat na dan.

V študiji manije je bila razlika v povprečni spremembi po metodi najmanjših kvadratov celotnega seštevka po lestvici YMRS (Young Mania Rating Scale) v primerjavi z izhodiščem (učinkovina minus placebo) -5,21 za 400 mg kvetiapina na dan in -6,56 za 600 mg kvetiapina na dan. Deleži odzivnih (izboljšanje YMRS za $\geq 50\%$) so bili 64 % za 400 mg kvetiapina na dan, 58 % za 600 mg kvetiapina na dan in 37 % v kraku s placebom.

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

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

Dodatni podatki o varnosti izvirajo iz 26-tedenskega odprtega nadaljevanja akutnih preskušanj ($n = 380$ bolnikov), med katerim so kvetiapin uporabljali v prilagodljivih odmerkih od 400 do 800 mg na dan. Pri otrocih in mladostnikih so bila opisana zvišanja krvnega tlaka; povečan apetit, ekstrapiramidni simptomi in povečanje serumskih vrednosti prolaktina, pa so bili pri otrocih in mladostnikih opisani pogosteje, kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ekstrapiramidni simptomi

V kratkotrajnem, s placebom nadzorovanem preskušanju monoterapije pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) s shizofrenijo je bila skupna pogostnost ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina 12,9 % in med uporabo placeba 5,3 %. Toda pogostnost posameznih neželenih učinkov (npr. akatizije, tremorja, ekstrapiramidne motnje, hipokinezije, nemira, psihomotorične hiperaktivnosti, togosti mišic in diskinezije) v nobeni terapevtski skupini ni preseгла 4,1 %. V kratkotrajnem, s placebom nadzorovanem preskušanju monoterapije pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) z bipolarno manijo je bila skupna pogostnost ekstrapiramidnih simptomov 3,6 % med uporabo kvetiapina in 1,1 % med uporabo placeba. Med dolgotrajno odprto študijo pri shizofreniji in bipolarni maniji je bila skupna pogostnost med zdravljenjem nastalih ekstrapiramidnih simptomov 10 %.

Povečanje telesne mase

V kratkotrajnih kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) se je telesna masa povečala za $\geq 7\%$ pri 17 % bolnikov, zdravljenih s kvetiapinom, in pri 2,5 % bolnikov, ki so dobivali placebo. V primeru korekcije za normalno rast v daljšem obdobju je bilo kot mera klinično pomembne spremembe 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.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

V kratkotrajnih s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih s shizofrenijo je bila pogostnost s samomorom povezanih dogodkov med bolniki, starimi < 18 let, 1,4 % (2/147) pri kvetiapinu in 1,3 % (1/75) pri placebu. V kratkotrajnih s placebom nadzorovanih preskušanjih pri pediatričnih bolnikih z bipolarno manijo je bila pogostnost s samomorom povezanih dogodkov med bolniki, starimi < 18 let, 1,0 % (2/193) pri kvetiapinu in 0 % (0/90) pri placebu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kvetiapin se po peroralnem vnosu dobro absorbira in obsežno presnavlja. Jemanje zdravila s hrano nima pomembnega vpliva na biološko uporabnost kvetiapina. Največje koncentracije aktivnega

presnovka norkvetiapina, v stanju dinamičnega ravnovesja, so 35 % delež koncentracije, opažene pri kvetiapinu.

Farmakokinetika kvetiapina in norkvetiapina je linearna v odobrenem območju odmerjanja.

Porazdelitev

Približno 83 % kvetiapina se veže na beljakovine v plazmi.

Presnova

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih. Po vnosu radioaktivno označenega kvetiapina predstavlja delež osnovne spojine manj kot 5 % v količini nespremenjenega zdravila, ki se izloči s sečem ali blatom.

Raziskave *in vitro* so pokazale, da je encim CYP3A4 glavni encim, odgovoren za presnovo kvetiapina, ki poteka prek citokroma P450. Norkvetiapin v glavnem nastane in se izloči preko CYP3A4.

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

Kvetiapin in več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapinom) je šibkih zaviralcev aktivnosti encimov človeškega citokroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4 *in vitro*. *In vitro* CYP zaviranje je bilo opaženo samo pri koncentracijah, ki za približno 5- do 50-krat presegajo koncentracije v območju odmerkov 300 do 800 mg na dan pri človeku. Na podlagi rezultatov *in vitro* raziskav je malo verjetno, da bi kvetiapin pri sočasni uporabi z drugimi zdravili klinično pomembno zaviral presnovo drugega zdravila, ki poteka prek citokroma P450. Študije na živalih kažejo, da kvetiapin lahko inducira encime citokroma P450. V specifičnih študijah medsebojnega delovanja pri bolnikih s psihozo po jemanju kvetiapina niso opazili povečanja aktivnosti citokroma P450.

Izločanje

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

Povprečni delež molarnega odmerka prostega kvetiapina in aktivnega humanega plazemskega presnovka norkvetiapina, ki se izloči v urinu, je < 5 %.

Posebne skupine bolnikov

Spol

Kinetika kvetiapina se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

Starejši

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

Farmakokinetični podatki so bili zbrani pri 9 otrocih, starih od 10 do 12 let, in pri 12 mladostnikih, ki so se zdravili s 400 mg kvetiapina dvakrat na dan in so bili s tem zdravljenjem v stanju dinamičnega ravnovesja. Za odmerek normalizirana koncentracija matične spojine kvetiapina v plazmi, je bila v stanju dinamičnega ravnovesja pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) v splošnem podobna kot pri odraslih, toda C_{max} je bila pri otrocih v zgornjem delu območja, ugotovljenega pri odraslih. AUC in C_{max} aktivnega presnovka norkvetiapina sta bili pri otrocih (starih od 10 do 12 let) večja 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

Iz številnih *in vitro* ter *in vivo* študij ni dokazov o genotoksičnosti zdravila. Pri laboratorijskih živalih so pri klinično pomembnih nivojih izpostavljenosti zdravilu opazili naslednje spremembe, ki pa še niso bile potrjene v dolgoročnih kliničnih raziskavah:

Pri podganah so opazili nalaganje pigmenta v žlezo ščitnice; pri opicah vrste *Cynomolgus* so opazili hipertrofijo folikularnih celic ščitnice, zmanjšanje koncentracije T_3 v plazmi, zmanjšanje koncentracije hemoglobina in zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic; pri psih pa zamotnitev očesne leče in katarakte. (Za katarakte/zamotnitev očesne leče glejte poglavje 5.1).

Ob upoštevanju teh podatkov je treba pri zdravljenju s kvetiapihom pretehtati koristi in tveganja za bolnika.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Treksta 25 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

brezvodni kalcijev hidrofosfat
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon K 27 - 32
magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

Treksta 100 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

brezvodni kalcijev hidrofosfat
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon K 27 - 32
magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
rumeni železov oksid (E172)

Treksta 200 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete:

brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon K 27 - 32
magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Treksta 25 mg filmsko obložene tablete

PVC/PE/PVdC/aluminijasti pretisni omoti:
pretisni omot: 6, 10, 20, 30, 50, 60 in 100 tablet
bolnišnično pakiranje: 50 tablet

Treksta 100 mg filmsko obložene tablete

PVC/PE/PVdC/aluminijasti pretisni omoti:
pretisni omot: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 in 180 tablet
bolnišnično pakiranje: 50 tablet

Treksta 200 mg filmsko obložene tablete

PVC/PE/PVdC/aluminijasti pretisni omoti:
pretisni omot: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 150 in 180 tablet
bolnišnično pakiranje: 50 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

Treksta 25 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-159/13 (pakiranje po 60 filmsko obloženih tablet)
Treksta 100 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-160/13 (pakiranje po 60 filmsko obloženih tablet)
Treksta 200 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-161/13 (pakiranje po 60 filmsko obloženih tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 26. 05. 2010
Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 07.09. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.02.2014