

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Loquen SR 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
Loquen SR 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
Loquen SR 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
Loquen SR 300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
Loquen SR 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 50 mg tableta vsebuje 50 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).  
Ena 150 mg tableta vsebuje 150 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).  
Ena 200 mg tableta vsebuje 200 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).  
Ena 300 mg tableta vsebuje 300 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).  
Ena 400 mg tableta vsebuje 400 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

50 mg

Rjava, bikonveksna, podolgovata filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »Q50« na eni strani.

150 mg

Bela, bikonveksna, podolgovata filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »Q150« na eni strani.

200 mg

Rumena, bikonveksna, podolgovata filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »Q200« na eni strani.

300 mg

Svetlo rumena, bikonveksna, podolgovata filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »Q300« na eni strani.

400 mg

Bela, bikonveksna, podolgovata filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »Q400« na eni strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Kvetiapin je indiciran za:

- zdravljenje shizofrenije;

- zdravljenje bipolarni motnje:
  - za zdravljenje zmernih do hudih epizod manije 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;
- dodatno zdravljenje epizod velike depresije pri bolnikih z veliko depresivno motnjo (MDD – *Major Depressive Disorder*), ki se niso najbolje odzvali na monoterapijo z antidepresivi (glejte poglavje 5.1). Pred uvedbo zdravljenja mora zdravnik preveriti varnostni profil kvetiapina (glejte poglavje 4.4).

## 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 svojo bolezen.

### Odrasli:

#### *Za zdravljenje shizofrenije in zmernih do hudih epizod manije pri bipolarni motnji*

Kvetiapiin je treba zaužiti vsaj eno uro pred obrokom. Dnevni odmerek na začetku zdravljenja je 300 mg prvi dan in 600 mg drugi dan. Priporočeni dnevni odmerek je 600 mg, vendar se lahko, če je to klinično indicirano, poveča na 800 mg na dan. Odmerek je treba prilagoditi v učinkovitem razponu odmerkov od 400 mg do 800 mg na dan, odvisno od kliničnega odziva posameznega bolnika in od tega, kako zdravilo prenaša. Pri vzdrževalnem zdravljenju shizofrenije odmerka ni treba prilagoditi.

#### *Za zdravljenje epizod velike depresije pri bipolarni motnji*

Kvetiapiin je treba vzeti pred spanjem. Skupni 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 niso opazili dodatne koristi zdravljenja v skupini, ki je dobivala 600 mg, v primerjavi s skupino, ki je dobivala 300 mg (glejte poglavje 5.1). Posameznim bolnikom bo morda koristil odmerek 600 mg. Zdravljenje z odmerki, večjimi od 300 mg, mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bipolarni motnje. Klinična preskušanja so pokazala, da pri posameznih bolnikih, ki zdravila ne prenašajo dobro, pride v poštev zmanjšanje odmerka na minimalno 200 mg.

#### *Za preprečevanje ponavljanja epizod bipolarni motnje*

Pri bolnikih z bipolarno motnjo, ki so se odzvali na akutno zdravljenje s kvetiapiinom, je za preprečevanje recidivov maničnih, depresivnih ali mešanih epizod priporočljivo zdravljenje nadaljevati z enakim odmerkom kvetiapina, ki ga bolnik vzame pred spanjem. Odmerek kvetiapina je mogoče prilagoditi glede na klinični odziv in prenašanje posameznega bolnika v razponu od 300 do 800 mg na dan. Pomembno je, da za vzdrževalno zdravljenje uporabimo najmanjši še učinkovit odmerek zdravila.

#### *Za dodatno zdravljenje epizod velike depresije pri veliki depresivni motnji (MDD)*

Kvetiapiin je treba vzeti pred spanjem. Dnevni odmerek na začetku zdravljenja je 50 mg prvi in drugi dan ter 150 mg tretji in četrti dan. V kratkotrajnih preskušanjih kvetiapina kot dodatnega zdravila (z amitriptilinom, bupropionom, citalopramom, duloksetinom, escitalopramom, fluoksetinom, paroksetinom, sertralinom in venlafaksinom - glejte poglavje 5.1) je bil antidepresivni učinek opazen pri 150 in 300 mg/dan, v kratkotrajnih preskušanjih monoterapije s kvetiapiinom pa pri 50 mg/dan. Pri večjih odmerkih je tveganje za pojav neželenih učinkov večje. Zdravnik naj torej zagotovi, da se za zdravljenje uporablja najmanjši učinkoviti odmerek, z začetkom pri 50 mg/dan. Povečanje odmerka s 150 na 300 mg/dan mora temeljiti na

oceni posameznega bolnika.

#### *Prehod s tablet kvetiapina s takojšnjim sproščanjem*

Za enostavnejše odmerjanje lahko bolniki, ki se trenutno zdravijo z deljenimi odmerki tablet kvetiapina s takojšnjim sproščanjem, preidejo na zdravilo Loquen SR v enakem celotnem dnevnem odmerku, ki ga vzamejo enkrat na dan. Morda bo treba posameznim bolnikom prilagoditi odmerke.

#### *Starostniki:*

Kot druge antipsihotike in antidepresive je treba tudi kvetiapin pri starejših bolnikih uporabljati previdno, zlasti v začetnem obdobju odmerjanja. Morda bo potrebno počasnejše večanje odmerka in nižji dnevni terapevtski odmerek kot pri mlajših bolnikih. Srednji plazemski očistek kvetiapina je bil pri starejših zmanjšan za 30 do 50 % v primerjavi z mlajšimi bolniki. Starejše bolnike začnite zdraviti z dnevnim odmerkom 50 mg. Odmerek se lahko povečuje v korakih po 50 mg/dan, dokler ni dosežen učinkovit odmerek, glede na klinični odziv in prenašanje zdravila pri posameznem bolniku.

Pri starejših bolnikih s epizodami velike depresije v sklopu velike depresivne motnje se odmerjanje začne s 50 mg/dan prve tri dni, četrti dan se odmerek poveča na 100 mg/dan in osmi dan na 150 mg/dan. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek, z začetkom pri 50 mg/dan. Če je na podlagi ocene posameznega bolnika odmerek treba povečati na 300 mg/dan, se tega ne sme narediti prej kot 22. dan zdravljenja.

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

#### *Pediatrična populacija:*

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

#### *Okvara ledvic:*

Bolnikom z okvaro ledvic ni treba prilagoditi odmerkov.

#### *Okvara jeter:*

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih. Kvetiapin je treba zato pri bolnikih z znano okvaro jeter uporabljati previdno, zlasti v začetnem obdobju odmerjanja. Pri bolnikih z okvaro jeter je treba zdravljenje začeti s 50 mg/dan. Odmerek se lahko povečuje v korakih po 50 mg/dan, do učinkovitega odmerka, glede na klinični odziv in prenašanje zdravila pri posameznem bolniku.

#### Način uporabe

Kvetiapin je treba jemati enkrat na dan, brez hrane. Bolnik mora tablete s podaljšanim sproščanjem pogoltniti cele in jih ne sme razdeliti, žvečiti ali zdrobiti.

Tableta s podaljšanim sproščanjem ohranja svojo obliko med celotno prebavo, pri čemer sprošča učinkovino in se nepoškodovana izloči z blatom.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Sočasna uporaba zaviralcev citokroma P450 3A4, na primer zaviralcev proteaze HIV, azolnih antimikotikov,

eritromicina, klaritromicina in nefazodona, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

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

Ker ima kvetiapin več indikacij, je treba njegove varnostne značilnosti obravnavati glede na diagnozo posameznega bolnika in uporabljeni odmerek.

Dolgoročna učinkovitost in varnost pri bolnikih z veliko depresivno motnjo (MDD) nista bili ocenjeni v primeru uporabe kot dodatno zdravilo, ocenjeni pa sta bili dolgoročna učinkovitost in varnost pri monoterapiji odraslih bolnikov (glejte poglavje 5.1).

##### ***Pediatrična populacija:***

Kvetiapina ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni podatkov, ki bi podpirali njegovo uporabo v tej starostni skupini.

Klinična preskušanja s kvetiapihom so pokazala, da so poleg znanih varnostnih značilnosti, ugotovljenih pri odraslih (glejte poglavje 4.8), nekateri neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih pogostejši kot pri odraslih (večji apetit, zvišanje prolaktina v serumu, bruhanje, rinitis in sinkopa), ali pa imajo lahko za otroke in mladostnike drugačne implikacije (ekstrapiramidni simptomi in razdražljivost). Pojavil pa se je tudi neželen učinek, ki pred tem ni bil zabeležen v študijah pri odraslih (zvišan krvni tlak). Pri otrocih in mladostnikih so opazili tudi spremembe v preiskavah delovanja ščitnice.

Poleg tega ni bila raziskana dolgoročna varnost glede vpliva na rast in dozorevanje v primeru, da zdravljenje s kvetiapihom traja več kot 26 tednov. Dolgoročne posledice za kognitivni in vedenjski razvoj niso znane.

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih zdravljenja shizofrenije, bipolarnе manije in bipolarnе depresije s kvetiapihom 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 je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja bolezni. 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 morajo zdravniki zaradi znanih dejavnikov tveganja povezanih z zdravljeno boleznijo upoštevati, da po nenadni prekinitvi zdravljenja s kvetiapihom obstaja nevarnost s samomorom povezanih dogodkov. Druga psihiatrična stanja, za katere se predpisuje kvetiapin, so tudi lahko povezana s povečanim tveganjem za dogodke, povezane s samomorom. Ta stanja so lahko dodatno prisotna poleg epizod velike depresije. Zato je treba pri zdravljenju drugih psihiatričnih motenj upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju epizod velike depresije.

Znano je, da je tveganje za pojav samomorilnih misli oz. za poskus samomora večje pri bolnikih z anamnezo dogodkov, povezanih s samomorom, in bolnikih, pri katerih je pred začetkom zdravljenja v veliki meri prisotno samomorilno razmišljanje. Takšne bolnike je treba med zdravljenjem natančno spremljati. Meta-analiza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

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

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih z epizodami velike depresije pri bipolarni motnji so ugotovili večje tveganje s samomorom povezanih dogodkov pri mladih odraslih bolnikih (mlajših od 25 let), ki so prejeli kvetiapin (3,0 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (0 %). V kliničnih študijah bolnikov z MDD je bila incidenca s samomorom povezanih dogodkov, zabeleženih med mladimi odraslimi bolniki (mlajšimi od 25 let) 2,1 % (3/144) s kvetiapinom in 1,3 % (1/75) s placebom. Populacijska retrospektivna študija kvetiapina za zdravljenje bolnikov s hudo depresivno motnjo je pokazala večje tveganje za samopoškodovanje in samomor med bolniki, starimi od 24 do 64 let, ki v anamnezi niso imeli samopoškodovanja med uporabo kvetiapina z drugimi antidepresivi.

#### Presnovno tveganje

Glede na ugotovljeno tveganje za poslabšanje presnovnega stanja, vključno s spremembami telesne mase, glukoze v krvi (glejte Hiperglikemija) in maščob v krvi, ki so ga opazili v kliničnih študijah, je treba bolnikove presnovne parametre oceniti ob uvedbi zdravljenja, njihove spremembe pa redno kontrolirati ves čas zdravljenja. Poslabšanje teh parametrov je treba obravnavati, kot je klinično ustrezno (glejte tudi poglavje 4.8).

#### Ekstrapiramidni simptomi

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih pri odraslih bolnikih je bil kvetiapin med zdravljenjem epizod velike depresije pri bipolarni motnji in MDD povezan z večjo incidenco ekstrapiramidnih simptomov (EPS) kot placebo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Uporabo kvetiapina povezujejo s pojavom akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali zoprn nemir ter potreba po gibanju, ki jo 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.

#### Zapoznela diskinezija

Če se pojavijo znaki in simptomi zapoznele diskinezije, je potrebno premisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi uporabe kvetiapina. Simptomi zapoznele diskinezije se lahko poslabšajo ali celo pojavijo po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

#### Zaspanost in omotica

Zdravljenje s kvetiapinom povezujejo z zaspanostjo in sorodnimi simptomi, npr. sedacijo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih zdravljenja bolnikov z bipolarno depresijo in veliko depresivno motnjo so se ponavadi pojavili v prvih 3 dneh zdravljenja in so bili pretežno blagi do zmerni. Bolniki, ki se jim pojavi huda zaspanost, lahko potrebujejo pogostejše stike vsaj 2 tedna od pojava zaspanosti, ali dokler se simptomi ne izboljšajo; včasih pride v poštev prekinitve zdravljenja.

#### Ortostatska hipotenzija

Zdravljenje s kvetiapinom povezujejo z ortostatsko hipotenzijo in spremljajočo omotico (glejte poglavje 4.8), ki se po navadi pojavi med uvodnim obdobjem prilagajanja odmerka, tako kot zaspanost. To lahko poveča pojavljanje poškodb zaradi nezgod (padci), zlasti pri starejših bolnikih. Zato je treba bolnikom naročiti, naj bodo previdni, dokler ne spoznajo možnih učinkov zdravila.

Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih s prepoznanimi boleznimi srca in ožilja, možganskožilnimi boleznimi ali drugimi stanji in motnjami, ki povečajo nagnjenost k hipotenziji. Če se pojavi ortostatska hipotenzija, pride v poštev zmanjšanje odmerka ali postopnejše titriranje odmerka, zlasti pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi.

#### Sindrom apneje med spanjem

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

#### Konvulzije

V kontroliranih kliničnih preskušanjih se incidenca konvulzij med prejemniki kvetiapina in placeba ni razlikovala. Podatkov o pogostnosti pojava konvulzij pri bolnikih s konvulzivnimi motnjami v anamnezi ni. Tako kot pri drugih antipsihotičnih zdravilih se priporoča previdnost pri zdravljenju bolnikov s konvulzijami v anamnezi (glejte poglavje 4.8).

#### Nevroleptični maligni sindrom

Nevroleptični maligni sindrom povezujejo z uporabo antipsihotičnih zdravil, vključno s kvetiapinom (glejte poglavje 4.8). Med kliničnimi znaki so hipertermija, spremenjeno duševno stanje, mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost in zvišanje kreatin-fosfokinaze. Če se pojavijo ti znaki, je treba zdravljenje s kvetiapinom prekiniti in uvesti ustrezne zdravstvene ukrepe.

#### Serotoninski sindrom

Sočasna uporaba zdravila [ime zdravila] in drugih serotonergičnih zdravil, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepresivi, lahko povzroči serotoninski sindrom, ki lahko ogrozi življenje (glejte poglavje 4.5). Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotoninergičnimi zdravili klinično upravičeno, se priporoča skrbno opazovanje bolnika, zlasti med začetkom zdravljenja in povečanjem odmerka. Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja, avtonomno nestabilnost, živčno-mišične motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

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

#### Huda nevtropenija in agranulocitoza

V kliničnih preskušanjih kvetiapina so poročali o hudi nevtropeniji (število nevtrofilcev  $< 0,5 \times 10^9/l$ ). Večina primerov hude nevtropenije se je pojavila v nekaj mesecih po začetku zdravljenja s kvetiapinom. Očitne povezanosti z odmerkom ni bilo. Po podatkih iz obdobja trženja so se nekateri primeri končali s smrtjo. Med možnimi dejavniki tveganja za nevtropenijo sta že prisotno majhno število belih krvnih celic in anamneza nevtropenije, izzvane z zdravili. Vendar pa so se nekateri primeri pojavili tudi pri bolnikih brez obstoječih dejavnikov tveganja. Pri bolnikih s številom nevtrofilcev  $< 1,0 \times 10^9/l$  morate prenehati z dajanjem kvetiapina. 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, ki imajo okužbo ali zvišano telesno temperaturo, zlasti če nimajo očitnih predispozicijskih dejavnikov; nevtropenijo je treba obravnavati, kot je klinično primerno.

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

s kvetiapiinom pojavijo znaki ali simptomi, ki bi lahko bili posledica agranulocitoze ali okužbe (npr. zvišana telesna temperatura, šibkost, letargija ali vnetje žrela). Takšnim bolnikom je treba takoj določiti število belih krvnih celic in absolutno število nevtrofilcev, zlasti če nimajo predispozicijskih dejavnikov.

#### Antiholinergični (muskarinski) učinki

Aktivni presnovek kvetiapina norkvetiapin ima zmerno do močno afiniteto za več podvrst muskarinskih receptorjev. To vpliva na pojav neželenih učinkov, ki odražajo antiholinergične učinke, če je kvetiapin uporabljen v priporočenih odmerkih, če je uporabljen sočasno z drugimi zdravili, ki imajo antiholinergične učinke, in v primeru prevelikega odmerjanja. Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki imajo antiholinergične (muskarinske) učinke. Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo zdaj ali v anamnezi retenco urina, klinično pomembno hipertrofijo prostate, zaporo črevesa ali sorodne motnje, zvišan očesni tlak ali glavkom z ozkim zakotjem (glejte poglavja 4.5, 4.8, 5.1 in 4.9.).

#### Medsebojno delovanje

Glejte poglavje 4.5.

Sočasna uporaba kvetiapina in močnih induktorjev jetrnih encimov, kot sta karbamazepin ali fenitoin, bistveno zmanjša koncentracijo kvetiapina v plazmi, kar bi lahko neugodno vplivalo na učinkovitost zdravljenja s kvetiapiinom. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, se sme uvesti zdravljenje s kvetiapiinom le, če zdravnik meni, da koristi zdravljenja s kvetiapiinom odtehtajo tveganje zaradi opustitve induktorja jetrnih encimov. Vsako spreminjanje odmerka induktorja mora biti postopno. Če je potrebno, ga je treba nadomestiti z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. z natrijevim valproatom).

#### Telesna masa

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kvetiapiinom, so poročali o povečanju telesne mase, zato jih je potrebno opazovati in klinično primerno obravnavati, skladno z veljavnimi smernicami za uporabo antipsihotikov (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

#### Hiperglikemija

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

#### Lipidi

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

#### Podaljšanje intervala QT

Kvetiapin v kliničnih preskušanjih in med uporabo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila ni bil povezan z dolgotrajnim podaljšanjem absolutnih intervalov QT. V obdobju trženja zdravila so ugotovili podaljšanje QT pri terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 4.8) in pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Tako kot velja za druga antipsihotična zdravila, je tudi pri kvetiapiinu potrebna pozornost pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi ali družinsko anamnezo podaljšanja QT. Previdnost je potrebna tudi, če kvetiapin

predpišete skupaj z zdravili, ki podaljšujejo interval QT ali hkrati z drugimi nevroleptiki, zlasti pri starejših in pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega QT, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

#### Kardiomiopatija in miokarditis

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila so poročali o kardiomiopatiji in miokarditisu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s sumom na kardiomiopatijo ali miokarditis je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s kvetiapiinom.

#### Hudi kožni neželeni učinki

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

#### Odtegnitev

Po nenadnem prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom so bili opisani akutni odtegnitveni simptomi, kot so nespečnost, slabost, glavobol, driska, bruhanje, omotica in razdražljivost. Priporoča se postopno prenehanje zdravljenja, v obdobju vsaj enega ali dveh tednov (glejte poglavje 4.8).

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

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

V randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanjih so v populaciji dementnih bolnikov ob uporabi nekaterih atipičnih antipsihotičnih zdravil zabeležili približno 3-kratno povečanje tveganja za možgansko-žilne neželene učinke. Mehanizem tega povečanega tveganja ni znan. Povečanega tveganja ni mogoče izključiti za druga antipsihotična zdravila ali druge populacije bolnikov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap je treba kvetiapiin uporabljati previdno.

V meta-analizi atipičnih antipsihotičnih zdravil so poročali, da je pri starejših bolnikih, ki imajo psihozo, povezano z demenco, povečano tveganje za smrt v primerjavi s placebom. Toda v dveh 10-tedenskih, s placebom kontroliranih študijah s kvetiapiinom pri tej populaciji bolnikov (n = 710, povprečna starost 83 let, razpon 56-99 let) je bila incidenca umrljivosti med prejemniki kvetiapina 5,5 % in v skupini s placebom 3,2 %. Bolniki v teh preskušanjih so umrli zaradi različnih vzrokov, ki so se skladali s pričakovanji za to populacijo.

#### Starejši bolniki s parkinsonovo boleznijo (PD)/parkinsonizem

Populacijska retrospektivna študija kvetiapina za zdravljenje bolnikov MDD, je pokazala povečano tveganje za smrt pri bolnikih starejših od 65 let, ki so prejeli kvetiapiin. Ko so iz študije izključili bolnike s parkinsonovo boleznijo, ta povezava ni bila več razvidna. Pri starejših bolnikih s parkinsonovo boleznijo je zato pri uporabi kvetiapina potrebna previdnost.

#### Disfagija



Med uporabo kvetiapina so opazili disfagijo (glejte poglavje 4.8). Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z večjim tveganjem za aspiracijsko pljučnico.

#### Zaprta in zapora črevesa

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

#### Venska trombembolija (VTE)

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o primerih venske trombembolije. Ker so pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, pogosto prisotni pridobljeni dejavniki tveganja za vensko trombembolijo, je treba pred zdravljenjem s kvetiapinom in med njim opredeliti vse dejavnike tveganja za vensko trombembolijo in izvesti ustrezne preventivne ukrepe.

#### Pankreatitis

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila so poročali o pojavu pankreatitisa. Iz poročil v obdobju trženja zdravila je razvidno, da so bili pri mnogih bolnikih prisotni dejavniki, za katere je znano, da so povezani s pankreatitisom, kot so povečane vrednosti trigliceridov (glejte poglavje 4.4), žolčni kamni in uživanje alkohola, vendar ti niso bili prisotni pri vseh primerih.

#### Dodatne informacije

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

#### Nepravilna uporaba in zloraba

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

#### Pomožna(e) snov(i)

##### *Natrij*

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

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

Ker kvetiapin deluje v prvi vrsti na osrednje živčevje, ga je treba previdno uporabljati v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili in alkoholom.

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

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

Za presnovo kvetiapina, ki poteka s pomočjo encimov iz družine citokroma P450, je v prvi vrsti odgovoren encim citokrom P450 (CYP) 3A4. V študiji medsebojnega delovanja na zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba kvetiapina (v odmerku 25 mg) s ketokonazolom, zaviralcem CYP3A4, povzročila od 5- do 8-kratno povečanje AUC kvetiapina. Glede na to je sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP3A4 kontraindicirana. Prav tako med zdravljenjem s kvetiapiinom ni priporočljivo uživati grenivkinega soka.

Po večkratnih odmerkih, danih bolnikom pred in med zdravljenjem s karbamazepinom (znanim induktorjem jetrnih encimov), v preskušanju, s katerim so želeli oceniti farmakokinetiko kvetiapina, 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 pa je bil zabeležen večji učinek. Zaradi tega medsebojnega delovanja se lahko koncentracija v plazmi zniža, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapiinom. Sočasna uporaba kvetiapina in fenitoina (drugega induktorja mikrosomskih encimov) je močno povečala očistek kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, naj bi zdravljenje s kvetiapiinom uvedli le, če zdravnik oceni, da koristi zdravljenja s kvetiapiinom odtehtajo tveganja zaradi opustitve induktorja jetrnih encimov. Vsako spreminjanje odmerka induktorja mora biti postopno. Če je potrebno, ga je treba nadomestiti z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom) (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba antidepresivov imipramina (znan zaviralec CYP 2D6) ali fluoksetina (znan zaviralec CYP 3A4 in CYP 2D6) ni bistveno spremenila farmakokinetike kvetiapina.

Sočasna uporaba antipsihotikov risperidona ali haloperidola ni bistveno spremenila farmakokinetike kvetiapina. Pri sočasni uporabi kvetiapina in tioridazina se je očistek kvetiapina povečal za približno 70 %.

Farmakokinetika kvetiapina se po sočasni uporabi s cimetidinom ni spremenila.

Farmakokinetika litija se med sočasno uporabo s kvetiapiinom ni spremenila.

V 6-tedenski randomizirani študiji litija in kvetiapina v primerjavi s placebom in kvetiapiinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, pri odraslih bolnikih z akutno manijo, so v skupini z dodatkom litija opažali večjo incidenco ekstrapiramidno povezanih dogodkov (zlasti tremorja), zaspanosti in povečanja telesne mase kot v skupini z dodatkom placeba (glejte poglavje 5.1).

Farmakokinetiki natrijevega valproata in kvetiapina se med njuno sočasno uporabo nista klinično pomembno spremenili. Retrospektivna raziskava pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli valproat, kvetiapiin ali obe zdravili, je pokazala večjo obolevnost z levkopenijo in nevtropenijo v skupini, ki je bila deležna kombiniranega zdravljenja v primerjavi s skupinama, ki sta se zdravili zgolj z enim zdravilom.

Formalne študije medsebojnega delovanja s pogosto uporabljanimi srčno-žilnimi zdravili niso bile izvedene.

Potrebna je previdnost, če se kvetiapiin uporablja sočasno z zdravili, za katere je znano, da povzročijo elektrolitsko neravnovesje ali podaljšajo QT interval.

Poročajo o lažno pozitivnih rezultatih encimsko-immunske metode (EIA) za določanje metadona in tricikličnih antidepresivov pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapiin. Priporoča se potrditev rezultatov, pridobljenih z encimsko-immunsko metodo s primerno kromatografsko tehniko.

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

### Nosečnost

#### *Prvo trimesečje*

Zmeren obseg objavljenih podatkov o izpostavljenih nosečnostih (med 300-1000 izidov nosečnosti), vključno s posameznimi poročili in nekaj opazovalnimi študijami, ne kaže povečanega tveganja za pojav malformacij zaradi zdravljenja. Kljub temu, dokončnega sklepa, na podlagi vseh podatkov, ki so na voljo, ni mogoče dati. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zato se sme kvetiapin uporabljati med nosečnostjo le, če koristi zdravljenja odtehtajo možna tveganja.

#### *Tretje trimesečje*

Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno s kvetiapinom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, zaspanosti, dihalni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno spremljati.

### Dojenje

Na podlagi zelo omejenih podatkov iz objavljenih poročil o izločanju kvetiapina v materino mleko pri človeku 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

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

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

Glede na to, da kvetiapin deluje predvsem na osrednje živčevje, lahko ovira dejavnosti, pri katerih je potrebna pozornost. Zato je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo strojev, dokler ni znana njihova individualna dovtetnost za to.

## **4.8 Neželeni učinki**

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

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

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

Pogostosti neželenih učinkov so razvrščene po naslednjem dogovoru: 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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

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

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
		samomorilno vedenje <sup>20</sup>		med spanjem ali s spanjem povezana motnja hranjenja		
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica <sup>4,16</sup> , zaspanost <sup>2,16</sup> , glavobol, ekstrapiramidni simptomi <sup>1,21</sup>	dizartrija	konvulzije <sup>1</sup> , sindrom nemirnih nog, zapoznena (tardivna) diskinezija <sup>1,5</sup> , sinkopa <sup>4,16</sup> , stanje zmedenosti			
<i>Srčne bolezni</i>		tahikardija <sup>4</sup> , palpitanje <sup>23</sup>	podaljšanje intervala QT <sup>1,12,18</sup> bradikardija <sup>32</sup>			kardiomiopatija, miokarditis
<i>Očesne bolezni</i>		zamegljen vid				
<i>Žilne bolezni</i>		ortostatska hipotenzija <sup>4,16</sup>		venska tromboembolija <sup>1</sup>		možganska kap <sup>33</sup>
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja <sup>23</sup>	rinitis			
<i>Bolezni prebavil</i>	suha usta	zaprtost, dispepsija, <sup>25</sup> bruhanje	disfagija <sup>7</sup>	pankreatitis <sup>1</sup> , zapora črevesa/ileus		
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		zvišanje koncentracije alanin-aminotransferaze (ALT) v serumu <sup>3</sup> , zvišanje koncentracije gama-GT <sup>3</sup>	zvišanje koncentracije aspartat-aminotransferaze (AST) v serumu <sup>3</sup>	zlatenica <sup>5</sup> , hepatitis		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>					angioedem <sup>5</sup> , Stevens-Johnsonov sindrom <sup>5</sup>	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, akutna generalizirana

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
						eksantematozna pustuloza (AGEP), kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS), kožni vaskulitis
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>					rabdomioliza	
<i>Bolezni sečil</i>			zastoj urina			
<i>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalne m obdobju</i>						neonatalni odtegnitveni sindrom <sup>31</sup>
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			spolna disfunkcija	priapizem, galaktoreja, nabreklost dojk, nepravilnosti v menstrualnem ciklusu		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	odtegnitveni simptomi (ob prenehanju) <sup>1,9</sup>	blaga astenija, periferni edemi, razdražljivost, zvišana telesna temperatura		maligni nevroleptični sindrom <sup>1</sup> , hipotermija		
<i>Preiskave</i>				zvišanje koncentracije kreatin-fosfokinaze v krvi <sup>14</sup>		

(1) Glejte poglavje 4.4.

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

- (3) Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali kvetiapin, so opazili asimptomatsko zvišanje (premik iz normalnih na > 3X ULN kadar koli) ravni serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama-glutamilttransferaze. Ta povečanja so ponavadi reverzibilna ob nadaljnjem zdravljenju s kvetiapinom.
- (4) Kot drugi antipsihotiki, ki delujejo kot antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1 lahko kvetiapin, predvsem v začetnem obdobju prilagajanja odmerkov, povzroči ortostatsko hipotenzijo, povezano z omotico, tahikardijo in pri nekaterih bolnikih tudi sinkopo (glejte poglavje 4.4).
- (5) Podatki za izračun pogostosti navedenih neželenih učinkov so pridobljeni samo v obdobju po prihodu kvetiapina na trg v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem.
- (6) Ob vsaj eni meritvi je koncentracija glukoze v krvi na tešče  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) ali koncentracija glukoze v krvi v neteščem stanju  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l).
- (7) Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so opazili samo v kliničnih preskušanih pri bipolarni depresiji.
- (8) Na podlagi več kot 7-odstotnega povečanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. Pojavi se pretežno v prvih tednih zdravljenja odraslih.
- (9) V akutnih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanih (monoterapija), v katerih so ocenjevali odtegnitvene simptome, so opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, navzeo, glavobol, drisko, bruhanje, omotico in razdražljivost. Pojavnost teh reakcij se je pomembno zmanjšala po enem tednu po odtegnitvi.
- (10) Trigliceridi  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (bolniki, stari  $\geq 18$  let) ali  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj ob eni meritvi.
- (11) Holesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (bolniki, stari  $\geq 18$  let) ali  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj ob eni meritvi. Zvišanje ravni holesterola LDL  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) so opazili v zelo pogostih primerih. Povprečna sprememba pri bolnikih, ki so imeli to zvišanje, je bila 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
- (12) Glejte spodaj.
- (13) Število trombocitov  $\leq 100 \times 10^9/l$  ob vsaj eni meritvi.
- (14) Na podlagi poročil kliničnih raziskav o neželenih učinkih povišanja krvnih vrednosti kreatinin-fosfokinaze, ki niso povezani z malignim nevroleptičnim sindromom.
- (15) Raven prolaktina (bolniki > 18 let); moški > 20  $\mu\text{g/l}$  (> 869,56 pmol/l); ženske > 30  $\mu\text{g/l}$  (> 1304,34 pmol/l) kadarkoli.
- (16) Lahko povzroči padce.
- (17) Holesterol HDL: moški < 40 mg/dl (1,025 mmol/l); ženske < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) kadarkoli.
- (18) Pojavnost bolnikov, ki imajo spremembo intervala QTc z < 450 msek na  $\geq 450$  msek s povečanjem  $\geq 30$  msek. V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanih s kvetiapinom sta bili povprečna sprememba in pojavnost bolnikov, ki imajo klinično pomembno spremembo intervala QT, podobni med placebom in kvetiapinom.
- (19) Sprememba v vrednostih z >132 mmol/l na  $\leq 132$  mmol/l ob vsaj eni meritvi.
- (20) Med zdravljenjem s kvetiapinom ali kmalu po prenehanju zdravljenja so poročali o primerih razmišljanja o samomoru in samomorilnega vedenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
- (21) Glejte poglavje 5.1.
- (22) Pri 11 % vseh bolnikov, ki so dobivali kvetiapin v vseh preskušanih, vključno z odprtimi deli preskušanj, so vsaj enkrat izmerili znižano koncentracijo hemoglobina  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) pri moških in  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) pri ženskah. Pri teh bolnikih je bilo v povprečju največje znižanje koncentracije hemoglobina -1,50 g/dl
- (23) Ta poročila so pogosto nastala ob tahikardiji, omotici, ortostatski hipotenziji in/ali predhodno prisotni bolezni srca/dihal.
- (24) Na osnovi spremembe normalne začetne vrednosti v potencialno klinično pomembno vrednost kadarkoli v vseh kasnejših kliničnih preskušanih. Spremembe celokupnega T4, prostega T4, celokupnega T3 in prostega T3 so definirane kot < 0,8 x LLN (pmol/l) in sprememba TSH kot > 5 mIU/l kadarkoli.
- (25) Na podlagi pogostejšega bruhanja starejših bolnikov ( $\geq 65$  let).
- (26) Na podlagi spremembe števila nevtrofilcev z  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  v izhodišču na < 0,5 x  $10^9/l$  kadar koli med zdravljenjem in na podlagi bolnikov s hudo nevtropenijo (< 0,5 x  $10^9/l$ ) in okužbo tekom vseh kliničnih raziskav s

kvetiapinom (glejte poglavje 4.4).

(27) Na podlagi spremembe normalne začetne vrednosti v potencialno klinično pomembno vrednost kadarkoli v vseh kasnejših kliničnih preskušanjih. Sprememba števila eozinofilcev je definirana kot  $> 1 \times 10^9$  celic/l kadar koli.

(28) Na podlagi spremembe normalne začetne vrednosti v potencialno klinično pomembno vrednost kadarkoli v vseh kasnejših kliničnih testiranjih. Sprememba v številu belih krvnih celic (WBC) je definirana kot vrednost  $\leq 3 \times 10^9$  celic/l kadarkoli.

(29) Na osnovi poročil o neželenih dogodkih metaboličnega sindroma iz vseh kliničnih testiranj s kvetiapiinom.

(30) Pri nekaterih bolnikih v kliničnih raziskavah so opazili poslabšanje več kot enega od metaboličnih faktorjev teže, krvne glukoze in lipidov (glejte poglavje 4.4).

(31) Glejte poglavje 4.6.

(32) Lahko se pojavi ob uvedbi zdravljenja ali kmalu po njej in jo lahko spremljata hipotenzija in/ali sinkopa. Pogostnost temelji na zabeleženih neželenih učinkih bradikardije in povezanih dogodkov v vseh kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom.

(33) Na podlagi ene retrospektivne nerandomizirane epidemiološke študije.

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

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

#### Pediatrična populacija

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

Pogostost neželenih učinkov je razvrščena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

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

1. Koncentracije prolaktina (bolniki, stari  $< 18$  let): moški  $> 20 \mu\text{g/l}$  ( $> 869,56 \text{ pmol/l}$ ), ženske  $> 26 \mu\text{g/l}$  ( $> 1130,428$ )



- pmol/l) kadar koli. Pri manj kot 1 % bolnikov se je koncentracija prolaktina povišala na > 100 µg/l.
2. Na podlagi sprememb, ki presežejo klinično pomemben prag (prirejeno po merilih *National Institutes of Health*) ali zvišanja sistoličnega tlaka > 20 mmHg ali diastoličnega tlaka > 10 mmHg kadar koli v dveh akutnih (3- do 6-tedenskih) s placebom nadzorovanih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih.
  3. Opomba: pogostost 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si), spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

#### Simptomi

Opisani znaki in simptomi so bili večinoma posledica prekomerno izraženih znanih farmakoloških učinkov zdravila, tj. zaspanost in sedacija, tahikardija, hipotenzija in antiholinergični učinki.

Preveliko odmerjanje lahko vodi do podaljšanja intervala QT, konvulzij, *statusa epilepticus*, rabdomiolize, respiratorne depresije, zastoja urina, zmedenosti, delirija in/ali razdražljivosti, kome in smrti.

Učinki prevelikega odmerjanja lahko bolj ogrožajo bolnike z obstoječo hudo srčno-žilno boleznijo (glejte poglavje 4.4, Ortostatska hipotenzija).

V primeru prevelikega odmerjanja kvetiapina s podaljšanim sproščanjem se v primerjavi s prevelikim odmerjanjem kvetiapina s takojšnjim sproščanjem pojavijo zapoznel vrh sedacije in vrh pulza ter podaljšano okrevanje.

V primeru prevelikega odmerjanja kvetiapina s podaljšanim sproščanjem so poročali o nastanku želodčnih bezoarjev in kot vodilo za nadaljnjo obravnavo bolnikov je priporočljivo opraviti ustrezno diagnostično slikanje.

V nekaterih primerih je bila uspešno izvedena endoskopska odstranitev farmakobezoarja.

#### Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota za kvetiapin ni. Pri hudih znakih zastrupitve je treba pomisliti na možnost, da je bilo zaužitih več različnih zdravil. Priporočljivi so postopki intenzivnega zdravljenja, vključno z vzpostavitvijo in vzdrževanjem prehodnih dihalnih poti, zagotovitvijo ustrezne oksigenacije in ventilacije ter nadziranjem in podporo srčno-žilnega sistema.

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

Čeprav preprečevanje absorpcije pri prevelikem odmerjanju ni raziskano, lahko pri hudi zastrupitvi

uporabimo izpiranje želodca, če ga je mogoče izvesti v roku ene ure po zaužitju. Lahko razmislimo o dajanju aktivnega oglja.

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

Natančen zdravniški nadzor in spremljanje bolnika naj traja vse do okrevanja.

V primeru prevelikega odmerjanja kvetiapina s podaljšanim sproščanjem se v primerjavi s prevelikim odmerjanjem kvetiapina s takojšnjim sproščanjem pojavijo zapoznel vrh sedacije in vrh pulza ter podaljšano okrevanje.

V primeru prevelikega odmerjanja kvetiapina s podaljšanim sproščanjem so poročali o nastanku želodčnih bezoarjev in kot vodilo za nadaljnjo obravnavo bolnikov je priporočljivo opraviti ustrezno diagnostično slikanje. Rutinsko izpiranje želodca morda ne bo učinkovito pri odstranjevanju bezoarja zaradi gumi podobnih, lepljivih lastnosti gmote.

V nekaterih primerih je bila uspešno izvedena endoskopska odstranitev farmakobezoarja.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki; diazepini, oksazepini in tiazepini.

Oznaka ATC: N05AH04.

#### Mehanizem delovanja:

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin in njegov aktivni presnovek v človeški plazmi, norkvetiapin, delujeta na širok spekter nevrottransmitterskih receptorjev. Kvetiapin in norkvetiapin imata afiniteto za možganske receptorje za serotonin (5HT<sub>2</sub>) in dopamin (D<sub>1</sub> in D<sub>2</sub>). Domnevno ta kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje in večja selektivnost za receptorje 5HT<sub>2</sub> v primerjavi z receptorji D<sub>2</sub> prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim kvetiapina in manj ekstrapiramidnim neželenim učinkom (EPU) v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Kvetiapin in norkvetiapin nimata upoštevanja vredne afinitete za benzodiazepinske receptorje, imata pa veliko afiniteto za histaminske receptorje in adrenergične receptorje alfa-1 in zmerno afiniteto za adrenergične receptorje alfa-2. Kvetiapin ima tudi majhno afiniteto za muskarinske receptorje ali je sploh nima, norkvetiapin pa ima zmerno do veliko afiniteto za več muskarinskih receptorjev kar lahko pojasni antiholinergične (muskarinske) učinke. K terapijski učinkovitosti kvetiapina kot antidepresiva morda pripomore norkvetiapin z zavrtjem NET in delnim agonističnim delovanjem na mestih 5HT<sub>1A</sub>.

#### Farmakodinamični učinki:

Kvetiapin je aktiven v testih antipsihotičnega delovanja, npr. pogojevanem izogibanju. Zavira tudi delovanje agonistov dopamina (merjeno vedenjsko ali elektrofiziološko) in zvišuje koncentracijo presnovkov dopamina, ki so nevrokemični kazalci zaviranja receptorjev D<sub>2</sub>.

V predkliničnih testih, ki napovedujejo EPU, se kvetiapin razlikuje od tipičnih antipsihotikov in ima atipičen profil. Kvetiapin po kronični uporabi ne povzroči supersenzitivnosti dopaminskih receptorjev D<sub>2</sub>. Ob odmerkih, ki učinkovito zavrejo dopaminske receptorje D<sub>2</sub>, povzroči kvetiapin le šibko katalepsijo.

Kvetiapin je selektiven za limbični sistem; to se ob kronični uporabi kaže z depolarizacijsko zavoro mezolimbicnih, ne pa nigrostriatnih nevronov, ki vsebujejo dopamin. Pri opicah *Cebus*, senzibiliziranih s haloperidolom ali tistih, ki še niso dobivale zdravila, kaže kvetiapin po akutni in kronični uporabi minimalno nagnjenost k povzročanju distonije (glejte poglavje 4.8).

#### Klinična učinkovitost:

##### *Shizofrenija*

Učinkovitost kvetiapina v zdravlilu s podaljšanim sproščanjem za zdravljenje shizofrenije so dokazali v enem 6-tedenskem s placebom kontroliranim preskušanjem pri bolnikih, ki so izpolnjevali merila za shizofrenijo po DSM-IV, in eni študiji prehoda s kvetiapina v zdravlilu s takojšnjim sproščanjem na kvetiapin v zdravlilu s podaljšanim sproščanjem, z aktivno kontrolo pri klinično stabilnih ambulantnih bolnikih s shizofrenijo.

Primarni opazovan izid v preskušanju, kontroliranim s placebom, je bila sprememba celotnega seštevka po PANSS od izhodišča do končne ocene. Odmerki kvetiapina v zdravlilu s podaljšanim sproščanjem 400 mg/dan, 600 mg/dan in 800 mg/dan so psihotične simptome statistično značilno bolj izboljšali kot placebo. Učinek 600 mg in 800 mg odmerka je bil večji kot učinek 400 mg odmerka.

V 6-tedenski študiji prehoda z aktivno kontrolo je bil primarni opazovan izid delež bolnikov, pri katerih učinkovitost ni bila zadostna, tj. bolnikov, ki so študijo zaradi nezadostne učinkovitosti prekinili ali pri katerih se je celotni seštevka po PANSS na kateremkoli pregledu od randomizacije naprej povečal za 20 % ali več. Pri bolnikih, stabiliziranih na 400 mg do 800 mg kvetiapina, se je učinkovitost ohranila, ko so prešli na jemanje enakega dnevnega odmerka kvetiapina v zdravlilu s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan.

V dolgoročni študiji pri stabilnih bolnikih s shizofrenijo, 16 tednov vzdrževanih na zdravljenju s kvetiapinom s podaljšanim sproščanjem, je kvetiapin s podaljšanim sproščanjem recidive preprečil učinkoviteje kot placebo. Ocenjeno tveganje recidiva po 6 mesecih zdravljenja je bilo 14,3 % v skupini, ki je dobivala kvetiapin s podaljšanim sproščanjem, in 68,2 % v skupini, ki je dobivala placebo. Povprečni odmerek je bil 669 mg. Med zdravljenjem s kvetiapinom s podaljšanim sproščanjem v obdobju do 9 mesecev (mediano 7 mesecev) ni bilo dodatnih izsledkov povezanih z varnostjo zdravila. Še zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem s kvetiapinom s podaljšanim sproščanjem niso zabeležili več z EPU povezanih neželenih dogodkov in povečanja telesne mase.

##### *Bipolarna motnja*

Pri zdravljenju zmernih do hudih epizod manije je kvetiapin v dveh preskušanjih monoterapije po 3 in 12 tednih manične simptome zmanjšal učinkoviteje kot placebo. Pomemben učinek kvetiapina s podaljšanim sproščanjem, v primerjavi s placebom, je bil dokazan v dodatni 3-tedenski študiji. Kvetiapin s podaljšanim sproščanjem so dajali v odmerkih od 400 do 800 mg/dan in povprečni odmerek je bil približno 600 mg/dan. Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z valproatom ali litijem pri zdravljenju epizod akutne zmerne do hude manije po 3 in 6 tednih so sicer pomanjkljivi, toda kombinirano zdravljenje so bolniki dobro prenašali. Podatki so pokazali aditiven učinek po 3 tednih. Druga študija ni pokazala aditivnega učinka po 6 tednih.

V kliničnem preskušanju pri bolnikih z depresivnimi epizodami v okviru bipolarnе motnje I ali II je kvetiapin s podaljšanim sproščanjem v odmerku 300 mg na dan zmanjšal celotni seštevka po lestvici MADRS učinkoviteje kot placebo.

V 4 dodatnih 8-tedenskih kliničnih preskušanjih s kvetiapinom pri bolnikih z zmernimi do hudimi depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji I ali II je bil kvetiapin v odmerkih 300 mg in 600 mg statistično značilno boljši od placeba pri relevantnih merilih izida: povprečnem izboljšanju po MADRS in odzivu,

opredeljenem kot izboljšanje celotnega seštevka po 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 s takojšnjim sproščanjem v odmerkih 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 ali depresivnimi epizodami ali epizodami mešanega razpoloženja. Kombinacija s kvetiapinom je čas do recidiva katerekoli motnje razpoloženja (manične, mešane ali depresivne) podaljšala bolj kot monoterapija s stabilizatorji razpoloženja. Kvetiapin so dajali dvakrat na dan v skupnem odmerku od 400 do 800 mg na dan, ob sočasnem zdravljenju z litijem ali valproatom.

V 6-tedenski randomizirani študiji litija in kvetiapina s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapinom 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 epizodami mešanega razpoloženja, je bil kvetiapin pri bolnikih z bipolarno motnjo I superioren nad placebom, kar zadeva čas do recidiva katerega koli razpoloženjskega dogodka (maničnega, mešanega ali depresivnega). Število bolnikov z epizodo motnje razpoloženja je bilo 91 (22,5%) v skupini bolnikov, ki je prejela kvetiapin, 208 (51%) v skupini bolnikov, ki je prejela placebo in 95 (26,1%) v skupini, ki je prejela litij. Pri bolnikih, ki so se odzvali na 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.

#### *Epizode velike depresije v okviru velike depresivne motnje (MDD – Major Depressive Disorder)*

Dve kratkotrajni (6-tedenski) študiji sta vključili bolnike, ki so se neustrezno odzvali na vsaj en antidepresiv. 150 mg in 300 mg kvetiapina na dan kot dodatek že potekajočemu zdravljenju z antidepresivi (amitriptilin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin ali venlafaksin) je v primerjavi z zdravljenjem samo z antidepresivi bolj zmanjšal simptome depresije; kot merilo je bilo uporabljeno izboljšanje celotnega seštevka po MADRS (povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov je bila 2 do 3,3 točke v primerjavi s placebom).

Dolgoročna učinkovitost in varnost pri bolnikih z veliko depresivno motnjo nista bili ocenjeni pri uporabi kvetiapina kot dodatnega zdravila, vendar pa sta bili dolgoročna učinkovitost in varnost ocenjeni pri odraslih bolnikih v monoterapiji (glejte spodaj).

Naslednje študije so bile izvedene s kvetiapinom kot monoterapijo, vendar je kvetiapin indiciran le za uporabo kot dodatno zdravilo:

V treh od štirih kratkotrajnih (do 8 tednov) študij monoterapije pri bolnikih z MDD je bilo 50 mg, 150 mg in 300 mg/dan kvetiapina v primerjavi s placebom bolj učinkovito pri zmanjšanju simptomov depresije, merjeno s celotno oceno po lestvici MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) (povprečna ocena po metodi najmanjših kvadratov v primerjavi s placebom je bila od 2 do 4 točke).

V študiji preprečevanja recidivov z monoterapijo so bolnike z obdobji depresije vsaj 12 tednov stabilizirane v odprti fazi zdravljenja s kvetiapiinom, randomizirali na kvetiapin enkrat na dan ali na placebo za obdobje do 52 tednov. Povprečni odmerek kvetiapina med randomizirano fazo je bil 177 mg/dan. Pri bolnikih, ki so dobivali kvetiapin, je bila incidenca recidivov 14,2 %, pri bolnikih, ki so dobivali placebo, pa 34,4 %.

V kratkotrajni (9-tedenski) študiji nedementnih starejših bolnikov (starih od 66 do 89 let) z MDD, je bila učinkovitost kvetiapina (prilagodljivo odmerjanega v razponu od 50 mg do 300 mg/dan) superiorna placebo za zmanjšanje simptomov depresije, merjeno z izboljšanjem celotne ocene po lestvici MADRS (povprečno zmanjšanje po metodi najmanjših kvadratov v primerjavi s placebom -7,54). Bolniki, randomizirani na kvetiapin, so v tej študiji dobivali 50 mg/dan od 1. do 3. dne. Odmerek je bilo mogoče 4. dan povečati na 100 mg/dan, 8. dan na 150 mg/dan in potem do 300 mg/dan, odvisno od kliničnega odziva in prenašanja. Povprečni odmerek kvetiapina je bil 160 mg/dan. Razen incidence ekstrapiramidnih simptomov (glejte poglavje 4.8 in "Klinična varnost", spodaj) so starejši bolniki kvetiapin enkrat na dan prenašali podobno kot odrasli (stari od 18 do 65 let). Delež randomiziranih bolnikov, starejših od 75 let, je bil 19 %.

#### 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 kvetiapiinom, 8,0 % s placebom; bipolarna manija: 11,2 % s kvetiapiinom in 11,4 % s placebom). V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri MDD in bipolarni depresiji so med bolniki, ki so prejeli kvetiapin, zabeležili večjo pojavnost ekstrapiramidnih simptomov kot med tistimi, ki so prejeli placebo. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih 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 kontroliranih kliničnih preskušanjih monoterapije pri MDD je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina 5,4 % in med uporabo placeba 3,2 %. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih monoterapije pri starejših bolnikih z MDD je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina 9,0 % in med uporabo placeba 2,3 %. Tako pri bipolarni depresiji kot pri MDD incidenca posameznih neželenih dogodkov (npr. akatizije, ekstrapiramidne motnje, tremorja, diskinezije, distonije, nemira, nehotnega krčenja mišic, psihomotorične hiperaktivnosti in togosti mišic) v nobeni terapevtski skupini ni preseгла 4 %.

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

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

zdravljenja delež povečanja telesne mase ( $\geq 7\%$ ) v skupini z dodatkom litija večji (8,0 %) kot v skupini z dodatkom placeba (4,7 %).

Dolgotrajnejša preskušanja za preprečevanje ponovitev so imela odprto obdobje (ki je trajalo od 4 do 36 tednov); med odprtim obdobjem so bolniki prejeli kvetiapin, 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 začetkom 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 začetkom odprtega obdobja.

V študijah, kontroliranih s placebom, pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, incidenca možgansko-žilnih neželenih učinkov na 100 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali kvetiapin, ni bila višja, kot v skupini s placebom.

V kratkotrajnih preskušanjih monoterapije, kontroliranih s placebom, pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , je bila incidenca vsaj enega pojava spremembe števila nevtrofilcev na  $< 1,5 \times 10^9/l$  pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapinom 1,9 %, pri bolnikih, ki so dobivali placebo pa 1,5 %. Incidenca sprememb na  $>0,5-1,0 \times 10^9/l$  je bila enaka (0,2 %) pri bolnikih, ki so dobivali kvetiapin in bolnikih, ki so dobivali placebo. V vseh kliničnih preskušanjih (kontroliranih s placebom, odprtih in s primerjalno učinkovino) pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , je bila incidenca vsaj enega pojava spremembe števila nevtrofilcev na  $< 1,5 \times 10^9/l$  2,9 %, incidenca premika na  $<0,5 \times 10^9/l$  pa 0,21 %, pri bolnikih, ki so dobivali kvetiapin.

Zdravljenje s kvetiapinom je bilo povezano z od odmerka odvisnim znižanjem koncentracije ščitničnih hormonov. Incidenca sprememb koncentracije TSH je bila 3,2 % pri kvetiapinu v primerjavi z 2,7 % pri placebu. Incidenca recipročnih, potencialno klinično pomembnih sprememb tako  $T_3$  (ali  $T_4$ ) kot TSH je bila v teh preskušanjih majhna in opažene spremembe koncentracije ščitničnih hormonov niso bile povezane s klinično simptomatskim hipotiroidizmom. Znižanje celotnega in prostega  $T_4$  je doseglo vrh v prvih šestih tednih zdravljenja s kvetiapinom, med dolgotrajnim zdravljenjem pa ni prišlo do dodatnega znižanja. V približno 2/3 vseh primerov je bilo prenehanje zdravljenja s kvetiapinom povezano s prenehanjem učinkov na celotni in prosti  $T_4$ , 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 zdravljenja 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 odmerki titrirali do ciljnega odmerka (manija od 400 do 600 mg na dan, shizofrenija 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 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 bolnikov (izboljšanje YMRS za  $\geq 50$  %) 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 manjšim odmerkom (400 mg/dan) ne shema z večjim 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 PANSS v primerjavi z izhodiščem). Tako pri maniji kot pri shizofreniji so večji odmerki dosegli številsko manjše deleže odziva.

Tretje kratkotrajno, s placebom kontrolirano preskušanje monoterapije kvetiapina v zdravlilu 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 pediatričnih preskušanjih s kvetiapinom, opisanih zgoraj, so bili deleži ekstrapiramidnih simptomov v preskušanju pri shizofreniji v kraku z učinkovino 12,9 % in v kraku s placebom 5,3 %, v preskušanju pri bipolarni maniji 3,6 % (učinkovina) in 1,1 % (placebo) ter v preskušanju pri bipolarni depresiji 1,1 % (učinkovina) in 0 % (placebo). Delež povečanja telesne mase za  $\geq 7$  % od izhodiščne je bil v preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji v kraku z učinkovino 17 % in v kraku s placebom 2,5 %, v preskušanju pri bipolarni depresiji pa 13,7 % (učinkovina) in 6,8 % (placebo). Delež s samomorom povezanih dogodkov je bil v preskušanju pri shizofreniji v kraku z učinkovino 1,4 % in v kraku s placebom 1,3 %, v preskušanju pri bipolarni maniji 1,0 % (učinkovina) in 0 % (placebo) in v preskušanju pri bipolarni depresiji 1,1 % (učinkovina) in 0 % (placebo). V fazi podaljšane spremljanja po zdravljenju v preskušanju pri bipolarni depresiji so zabeležili dva dodatna s samomorom povezana dogodka pri dveh bolnikih; eden od obeh bolnikov je v času dogodka prejemal kvetiapin.

#### Dolgoročna varnost

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

Kar zadeva povečanje telesne mase, je bila v primeru korekcije za normalno rast v daljšem obdobju 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.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija:

Kvetiapin se po peroralni uporabi dobro absorbira. Po dajanju kvetiapina s podaljšanim sproščanjem dosežejo koncentracije kvetiapina in norkvetiapina vrh v plazmi po približno 6-ih urah ( $t_{max}$ ). Največja

molarna koncentracija aktivnega presnovka norkvetiapina v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja predstavlja 35 % koncentracije, ugotovljene za kvetiapin.

V odmerkih do 800 mg enkrat na dan je farmakokinetika kvetiapina in norkvetiapina linearna in sorazmerna odmerku. Če primerjamo uporabo kvetiapina s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan z enakim celotnim dnevnim odmerkom kvetiapinijevega fumarata s takojšnjim sproščanjem (kvetiapin s takojšnjim sproščanjem), uporabljenim dvakrat na dan, sta površini pod krivuljo koncentracije v plazmi po času (AUC) ekvivalentni, toda največja koncentracija v plazmi ( $C_{max}$ ) v stanju dinamičnega ravnovesja je pri kvetiapinu s podaljšanim sproščanjem za 13 % nižja. Kvetiapin s podaljšanim sproščanjem ima v primerjavi s kvetiapinom s takojšnjim sproščanjem AUC presnovka norkvetiapina za 18 % manjša.

V študiji, ki je preučevala učinke hrane na biološko uporabnost kvetiapina, so odkrili, da zelo masten obrok povzroči statistično značilno povečanje  $C_{max}$  kvetiapina s podaljšanim sproščanjem za približno 50 % in AUC kvetiapina s podaljšanim sproščanjem za približno 20 %. Ni izključeno, da bi lahko bil vpliv zelo mastnega obroka na omenjena parametra še večji. V primerjavi s tem lahek obrok ni značilno vplival ne na  $C_{max}$  ne na AUC kvetiapina. Zato se priporoča jemanje kvetiapina s podaljšanim sproščanjem brez hrane enkrat na dan.

#### Porazdelitev:

Kvetiapin se v približno 83 % veže na plazemske beljakovine.

#### Biotransformacija:

Kvetiapin se izdatno presnovi v jetrih. Po vnosu radioaktivno označenega kvetiapina predstavlja delež osnovne spojine manj kot 5 % v količini nespremenjenega zdravila, ki se izloči z urinom ali blatom.

Raziskave *in vitro* kažejo, da je za presnovo kvetiapina, ki poteka s pomočjo encimov iz družine citokroma P450, v prvi vrsti odgovoren encim CYP3A4. Norkvetiapin v največji meri nastaja in se odstranjuje s pomočjo CYP3A4.

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 višje od koncentracij, ugotovljenih pri človeku med uporabo odmerkov v razponu od 300 do 800 mg/dan. Na podlagi teh rezultatov *in vitro* ni verjetno, da bi sočasna uporaba kvetiapina z drugimi zdravili klinično pomembno zavirala presnovo drugih zdravil s citokromom P450. Študije na živalih kažejo, da lahko kvetiapin inducira encime citokroma P450. Toda v specifični študiji medsebojnega delovanja pri psihotičnih bolnikih po uporabi kvetiapina niso ugotovili povečanja aktivnosti citokroma P450.

#### Izločanje:

Razpolovni čas izločanja kvetiapina je približno 7 ur, norkvetiapina pa približno 12 ur. Približno 73 % radioaktivno označenega zdravila se izloči v urinu in 21 % v blatu, pri čemer manj kot 5 % skupne radioaktivnosti predstavlja nespremenjeno zdravilo. Povprečni molarni delež prostega kvetiapina in aktivnega humanega plazemskega presnovka norkvetiapina, ki se izločita v urinu, je < 5% odmerka. .

#### Posebne skupine bolnikov

*Spol:*



Farmakokinetika kvetiapina se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

*Starejši:*

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

*Ledvična okvara:*

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

*Jetrna okvara:*

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

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki so bili zbrani pri 9 otrocih, starih od 10 do 12 let, in pri 12 mladostnikih, ki so dobivali 400 mg kvetiapina dvakrat na dan in so bili s tem zdravljenjem v stanju dinamičnega ravnovesja. Koncentracija matične spojine kvetiapina, pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) in preračunana na odmerek za odrasle, je bila v stanju dinamičnega ravnovesja na splošno podobna kot pri odraslih, toda C<sub>max</sub> je bila pri otrocih v zgornjem delu razpona, ugotovljenega pri odraslih. AUC in C<sub>max</sub> aktivnega presnovka norkvetiapina sta bili pri otrocih (starih od 10 do 12 let) višji kot pri odraslih (AUC za približno 62 %, C<sub>max</sub> za približno 49 %), prav tako tudi pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) (AUC za približno 28 %, C<sub>max</sub> za približno 14 %).

O dajanju kvetiapina v obliki s podaljšanim sproščanjem otrokom in mladostnikom ni informacij.

### 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 relevantni ravni izpostavljenosti opazali naslednje odklone, ki pa v dolgoročnih kliničnih raziskavah doslej še niso bili potrjeni:

Pri podganah so opazili nalaganje pigmenta v žlezi ščitnici, pri opicah *Cynomolgus* pa hipertrofijo folikularnih celic ščitnice, znižanje plazemske koncentracije T<sub>3</sub>, znižanje koncentracije hemoglobina ter zmanjšanje števila rdečih in belih krvničk. Pri psih so opazili zamotnitev očesne leče in katarakto (za katarakte/zamotnitev očesne leče glejte poglavje 5.1).

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

V študiji plodnosti pri podganah so 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

hipromeloza  
mikrokristalna celuloza  
brezvodni natrijev citrat  
magnezijev stearat

#### Obloga

titanov dioksid (E171)  
hipromeloza  
makrogol 400  
polisorbat 80  
rumeni železov oksid (E172) (samo 50 mg, 200 mg in 300 mg)  
rdeči železov oksid (E172) (samo 50 mg, 200 mg in 300 mg)  
črni železov oksid (E172) (samo 50 mg in 300 mg)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omot iz aluminija  
3 leta

HDPE vsebnik  
2 leti

Po prvem odprtju HDPE vsebnika je treba zdravilo uporabiti v 60 dneh.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

#### Pretisni omot iz PVC/PVDC-aluminija:

50 mg

Pakiranja po 10, 10 x1 (perforiran enoodmerni pretisni omot), 20, 30, 30 x 1 (perforiran enoodmerni pretisni omot), 50, 50x1 (perforiran enoodmerni pretisni omot) (bolnišnično pakiranje), 56 (koledarsko pakiranje), 60, 60 x 1 (perforiran enoodmerni pretisni omot), 90, 100 ali 100 x 1 (perforiran enoodmerni pretisni omot) tableta.

150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg

Pakiranja po 10, 20, 30, 50, 50x1 (perforiran enoodmerni pretisni omot) (bolnišnično pakiranje), 56 (koledarsko pakiranje), 60, 90, 100 ali 100 x 1 (perforiran enoodmerni pretisni omot) tableta.

50 ml ali 75 ml beli neprozorni HDPE vsebniki z belimi neprozornimi za otroke varnimi polipropilenskimi pokrovčki s sušilnim sredstvom:

Vse jakosti

Pakiranje po 60 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**

TEVA Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nizozemska

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

H/11/02030/001 - 058

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

Datum prve odobritve: 28.12.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 22.12.2016

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

2. 6. 2024