

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1 IME ZDRAVILA

Kvetiapin Lambda Therapeutic 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Kvetiapin Lambda Therapeutic 300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Kvetiapin Lambda Therapeutic 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 200 mg tableta vsebuje 200 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega hemifumarata)
Pomožne snovi: Ena tableta vsebuje 40,70 mg laktoze monohidrata in 3,5 mg natrija.

Ena 300 mg tableta vsebuje 300 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega hemifumarata)
Pomožne snovi: Ena tableta vsebuje 61,05 mg laktoze monohidrata in 5,3 mg natrija.

Ena 400 mg tableta vsebuje 400 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega hemifumarata)
Pomožne snovi: Ena tableta vsebuje 81,40 mg laktoze monohidrata in 7,1 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Za 200 mg:

Rumene, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjenim napisom "I2" na eni strani in gladke na drugi strani.

Opomba: Premer tablete $9,60 \pm 0,2$ mm

Za 300 mg:

Bledo rumene, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjenim napisom "Q300" na eni strani in gladke na drugi strani.

Opomba: Premer tablete $11,20 \pm 0,2$ mm

Za 400 mg:

Bele, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjenim napisom "I4" na eni strani in gladke na drugi strani.

Opomba: Premer tablete $12,82 \pm 0,2$ mm

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic je indicirano za

Zdravljenje shizofrenije, vključno s:

- preprečevanjem recidiva pri bolnikih s stabilno shizofrenijo, ki prejemajo vzdrževalni odmerek zdravila Kvetiapin Lambda Therapeutic (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje bipolarnе motnje:

- za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo;
- za zdravljenje velikih depresivnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo;
- za preprečevanje ponovnega pojava pri bolnikih z bipolarno motnjo, pri bolnikih, katerih manične ali depresivne epizode so se odzvale na zdravljenje s kvetiapiinom.

Dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bolnikih s veliko depresivno motnjo (VDM), ki imajo suboptimalni odziv na monoterapijo z antidepressivi (glejte poglavje 5.1). Pred začetkom zdravljenja mora zdravnik upoštevati profil varnosti zdravila Kvetiapin Lambda Therapeutic (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic je treba jemati enkrat na dan brez hrane. Tablete je treba pogoltniti cele in jih ni dovoljeno deliti, žvečiti ali drobiti.

Odrasli:

Za zdravljenje shizofrenije in zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji

Zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic je treba dati vsaj eno uro pred obrokom. Dnevni odmerek na začetku zdravljenja je 300 mg 1. dan in 600 mg 2. dan. Priporočen dnevni odmerek je 600 mg, vendar je mogoče odmerek povečati na 800 mg na dan, če je to klinično upravičeno. Odmerek je treba prilagoditi znotraj učinkovitega razpona odmerka med 400 mg do 800 mg na dan, odvisno od kliničnega odziva in prenašanja bolnika. Za vzdrževalno zdravljenje pri shizofreniji odmerka ni treba prilagajati.

Za zdravljenje depresivnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo

Zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic dajemo enkrat na dan, pred spanjem. Skupni dnevni odmerek za prve štiri dni zdravljenja je 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan). Priporočen dnevni odmerek je 300 mg. V kliničnih preskušanjih niso opazili dodatne koristi v skupini s 600 mg v primerjavi s skupino s 300 mg (glejte poglavje 5.1). Posamezni bolniki pa imajo lahko koristi od odmerka 600 mg na dan. Klinična preskušanja so pokazala, da je treba pri posameznih bolnikih zaradi prenašanja zdravila odmerek znižati do minimalnega odmerka 200 mg kvetiapina. Odmerke, višje od 300 mg, mora uvesti zdravnik z izkušnjami v zdravljenju bipolarne motnje.

Za preprečevanje ponovitve pri bipolarni motnji

Za preprečevanje ponovitve maničnih, depresivnih ali mešanih epizod pri bipolarni motnji, naj bolniki, ki so se pozitivno odzvali na akutno zdravljenje bipolarne motnje z zdravilom Kvetiapin Lambda Therapeutic, nadaljujejo zdravljenje z zdravilom Kvetiapin Lambda Therapeutic z enakim odmerkom, ki ga vzamejo pred spanjem. Odmerek se lahko prilagaja glede na klinični odziv in posameznikovo prenašanje zdravila v razponu od 300 do 800 mg/dan. Pomembno je, da se za vzdrževalno terapijo uporablja najnižji učinkovit odmerek.

Dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bolnikih z VDM:

Zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic se daje enkrat na dan pred spanjem. Dnevni odmerek na začetku zdravljenja je na 1. in 2. dan 50 mg in 150 mg na 3. in 4. dan. Antidepresivni učinek so opazili pri 150 in 300 mg/dan v kratkotrajnih preskušanjih kot dodatno zdravilo (z amitriptilinom, bupropionom, citalopramom, duloksetinom, escitalopramom, fluoksetinom, paroksetinom, sertralinom in venlafaksinom - glejte poglavje 5.1) in pri 50 mg/dan v kratkotrajnih preskušanjih kot monoterapija. Tveganje za neželene učinke narašča z večjimi odmerki. Zdravniki morajo zato zagotoviti, da se za zdravljenje uporablja najmanjši še učinkoviti odmerek, začenši s 50 mg/dan. Potrebo po povečanju odmerka s 150 na 300 mg/dan je treba oceniti pri vsakem posameznem bolniku.

Prehod s kvetiapina v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem:

Za lažje odmerjanje lahko bolniki, ki se trenutno zdravijo z deljenimi odmerki kvetiapina v tabletah s takojšnjim sproščanjem, začnejo uporabljati zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic z enakim skupnim dnevnim odmerkom, ki se vzame enkrat na dan. Morda bo treba odmerek prilagoditi na posameznika.

Starejši bolniki:

Kot druge antipsihotike moramo tudi zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic pri starejših bolnikih uporabljati previdno, zlasti v začetnem obdobju odmerjanja zdravila. Morda bo potrebno počasnejše titriranje zdravila Kvetiapin Lambda Therapeutic in nižji dnevni terapevtski odmerek kot pri mlajših bolnikih. V primerjavi z mlajšimi bolniki je srednji plazemski očistek kvetiapina pri starejših zmanjšan za 30 % do 50 %. Pri starejših bolnikih je treba zdravljenje začeti z odmerkom 50 mg/dan. Odmerek je mogoče večati po 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, odvisno od kliničnega odziva in prenašanja zdravila posameznega bolnika.

Pri starejših bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami pri VDM je treba odmerjanje začeti s 50 mg/dan od 1. do 3. dne, nato pa povečati na 100 mg/dan na 4. dan in 150 mg/dan na 8. dan. Uporabiti je treba najnižji učinkoviti odmerek, začeni s 50 mg/dan. Na podlagi ocene posameznega bolnika in če je potrebno, se lahko odmerek poveča na 300 mg/dan šele 22. dan zdravljenja.

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

Otroci in mladostniki:

Zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih starih do 18 let, ker ni podatkov, ki bi podprli uporabo v tej starostni skupini. Dokazi za kvetiapin v tabletah, ki so na voljo iz kliničnih preskušanj, kontroliranih s placebom, so predstavljeni v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2.

Ledvična okvara:

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.

Jetrna okvara:

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih. Zato je treba zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic pri bolnikih z znano jetrno okvaro uporabljati previdno, še zlasti na začetku odmerjanja. Bolniki z znano jetrno okvaro naj začnejo zdravljenje s 50 mg/dan. Odmerek je mogoče večati po 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, odvisno od kliničnega odziva in prenašanja zdravila posameznega bolnika.

S trenutnimi jakostmi zdravila Kvetiapin Lambda Therapeutic in drugimi odobrenimi zdravili, ki vsebujejo kvetiapin, niso možni vsi režimi zdravljenja.

4.3 Kontraindikacije

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

Kontradiciрана je sočasna uporaba z zaviralci citokroma P450 3A4, kot so zaviralci proteaz HIV, azolni antimikotiki, eritromicin, klaritromicin in nefazodon. (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker je zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic indicirano za zdravljenje shizofrenije, bipolarnе motnje in kot dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bolnikih s VDM,

je treba oceniti varnostni profil ob upoštevanju diagnoze posameznega bolnika in odmerka, ki ga prejema.

Dolgoročne učinkovitosti in varnosti zdravila pri bolnikih s VDM niso ocenili kot dodatnega zdravljenja, ocenili pa so dolgoročno učinkovitost in varnost pri odraslih bolnikih v obliki monoterapije (glejte poglavje 5.1).

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

Zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih starih do 18 let, ker ni podatkov, ki bi podprli uporabo v tej starostni skupini. Klinična preskušanja s kvetiapin tabletami so pokazala, da se poleg znanega varnostnega profila, ugotovljenega pri odraslih (glejte poglavje 4.8), nekateri neželeni učinki pogostejše pojavljajo pri otrocih in mladostnikih v primerjavi z odraslimi (povečan apetit, zvišanje prolaktina v serumu in ekstrapiramidni simptomi), ugotovili pa so tudi enega, ki ga pri študijah pri odraslih še niso opazili (povišan krvni tlak). Pri otrocih in mladostnikih so opazili spremembe v testih delovanja ščitnice.

Dolgoročni vplivi zdravljenja s kvetiapinom na rast in dozorevanje niso bili proučevani več kot 26 tednov. Dolgoročni vplivi na kognitivni in vedenjski razvoj niso znani.

V kliničnih, s placebom kontroliranih, preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih s kvetiapin tabletami, je bil kvetiapin povezan z večjo incidenco ekstrapiramidnih simptomov (EPS) kot pri bolnikih s placebom, zdravljenih za shizofrenijo in bipolarno manijo (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 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 morajo zdravniki pomisliti tudi na možno tveganje s samomorov povezanih dogodkov po nenadnem prenehanju zdravljenja s kvetiapinom zaradi znanih dejavnikov tveganja bolezni, za katero se bolnik zdravi.

Druge psihiatrične bolezni, za katere se predpisuje zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic, so morda povezane s povišanim tveganjem samomorilnega vedenja. Ta stanja lahko obstajajo tudi hkrati z bistvenimi depresivnimi epizodami. Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo za drugimi psihiatričnimi motnjami, upoštevati enake previdnostne ukrepe, kot pri zdravljenju bolnikov z velikimi depresivnimi epizodami.

Znano je, da je tveganje za samomorilne misli ali poskuse samomora pri bolnikih s samomorom povezanih dogodkov v anamnezi, in pri bolnikih, ki izkazujejo samomorilno mišljenje že pred začetkom zdravljenja, višje, zato jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala povišano tveganje samomorilnega vedenja pri antidepresivih v primerjavi s placebom pri bolnikih, mlajših kot 25 let.

Pri zdravljenju s tem zdravilom je treba na začetku in po spremembi odmerka bolnike dobro nadzirati, še zlasti tiste, pri katerih je tveganje veliko. Bolnike (in njihove skrbnike) je treba opozoriti o potrebi nadziranja pojava kliničnega poslabšanja, samomorilnega vedenja ali misli, nenavadnih vedenjskih sprememb, in da se morajo ob nastanku teh simptomov nemudoma posvetovati z zdravnikom.

V krajših s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih s hudimi depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji je bilo opaženo večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja pri mladih odraslih (mlajših od 25 let), ki so uporabljali kvetiapin v primerjavi s tistimi, ki so uporabljali placebo (3,0 % v primerjavi z 0 %). V kliničnih študijah pri bolnikih s VDM je bila incidenca s samomorom povezanih dogodkov, ki so jih opazili pri mladih odraslih bolnikih (mlajših od 25 let) 2,1 % (3/144) za kvetiapin in 1,3 % (1/75) za placebo.

Ekstrapiramidni simptomi:

V kliničnih preskušanjih, kontroliranih s placebom, je bil kvetiapin med zdravljenjem depresivnih epizod pri bolnikih z bipolarno motnjo in VDM povezan z večjo incidenco ekstrapiramidnih simptomov (EPS) kot placebo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Uporabo kvetiapina povezujejo z nastankom akatizije, za katero je značilna subjektivna neprijetna ali stresna nemirnost in potreba po gibanju, ki jo pogosto spremlja nezmožnost sedeti ali stati na miru. Bolj verjetno je, da se bodo ti simptomi pojavili prvih nekaj tednov zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih se razvijejo ti simptomi, je lahko povišanje odmerka škodljivo.

Tardivna diskinezija:

Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, moramo razmisliti o možnosti zmanjšanja odmerka zdravila Kvetiapin Lambda Therapeutic ali o prekinitvi zdravljenja z njim. Simptomi tardivne diskinezije se lahko poslabšajo ali celo pojavijo po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Zaspanost in omotica:

Zdravljenje s kvetiapinom so povezali z zaspanostjo in sorodnimi simptomi, npr. sedacijo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih zdravljenja bolnikov z bipolarno depresijo so se po navadi pojavili v prvih 3 dneh zdravljenja in so bili pretežno blagi do zmerni.

Bolniki z bipolarno depresijo in bolniki z velikimi depresivnimi epizodami v okviru VDM, ki se jim pojavi zelo izrazita zaspanost, bodo morda potrebovali pogostejše preglede vsaj 2 tedna od pojava zaspanosti, ali dokler se simptomi ne izboljšajo; v pošteev lahko pride tudi prekinitvev zdravljenja.

Zdravljenje s kvetiapinom so povezali z ortostatsko hipotenzijo in povezano omotico (glejte poglavje 4.8), ki se, kot nespečnost, običajno pojavi v obdobju začetnega titriranja odmerka. To lahko zlasti pri starejših bolnikih poveča tveganje poškodbe zaradi nezgode (padca). Zato je treba bolnikom svetovati, da so previdni, dokler ne poznajo možnih učinkov zdravila.

Srčno-žilne bolezni:

Zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčno-žilno boleznijo, možgansko-žilno boleznijo ali drugimi stanjih, ki povečajo nagnjenost k hipotenziji. Kvetiapin lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo, zlasti v času začetnega prilagajanja odmerka, zato je treba odmerek v tem primeru zmanjšati ali ga titrirati bolj postopno. Pri bolnikih s srčno žilno boleznijo je treba razmisliti o počasnejšem režimu titriranja.

Konvulzije:

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih se pogostnost konvulzij med bolniki, ki so jemali kvetiapin, in tistimi, ki so jemali placebo, ni razlikovala. Podatki o incidenci konvulzij pri bolnikih z konvulzijami v anamnezi niso na voljo. Kot pri drugih antipsihotikih moramo biti previdni 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 sindroma so hipertermija, spremembe psihičnega statusa, mišična togost, avtonomna nestabilnost in povečane vrednosti kreatin fosfokinaze. V tem primeru moramo zdravljenje z kvetiapiinom v tabletah s podaljšanim sproščanjem prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Huda nevtropenija:

V kliničnih preskušanjih z zdravilom Kvetiapin Lambda Therapeutic 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 jemanja zdravila Kvetiapin Lambda Therapeutic. Očitne povezave z odmerjanjem ni bilo. Med uporabo v obdobju trženja sta levkopenija in/ali nevtropenija po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom izginili. Možna dejavnika tveganja za nevtropenijo sta že obstoječe nižje število belih krvnih celic in predhodna, z zdravili povzročena nevtropenija. Kvetiapina ne smejo jemati bolniki, ki imajo število nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$. Pri bolnikih je potrebno biti pozoren na znake in simptome okužb in jim redno pregledovati število nevtrofilcev (dokler ne presežejo vrednosti $1,5 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 5.1).

Interakcije:

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, lahko kvetiapin v tabletah s podaljšanim sproščanjem uvedemo le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapiinom v tabletah s podaljšanim sproščanjem večje kot tveganja pri prekinitvi zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna, in če je treba, lahko induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom).

Telesna masa:

Pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, so poročali o povečanju telesne mase, zato jih je treba nadzirati in obravnavati, kot je klinično ustrezno, v skladu z uveljavljenimi smernicami za uporabo antipsihotikov (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Hiperglikemija:

Med zdravljenjem s kvetiapiinom so redko poročali o hiperglikemiji in/ali razvoju ali poslabšanju sladkorne bolezni, povezanim s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih so poročali o predhodnem povišanju telesne mase, kar je lahko dejavnik nagnjenosti. Priporoča se ustrezno klinično spremljanje v skladu z uveljavljenimi smernicami za uporabo antipsihotikov. Bolnike, ki se zdravijo z antipsihotikom, vključno s kvetiapiinom, je treba opazovati za pojav znakov in simptomov hiperglikemije, (kot so polidipsija, poliurija, polifagija in oslabelost) in bolnike s sladkorno boleznijo ali dejavniki tveganja za sladkorno bolezen je treba redno spremljati zaradi možnega poslabšanja urejenosti glukoze. Telesno maso je treba redno spremljati.

Lipidi:

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom so opazili povečanje koncentracije trigliceridov, LDL in skupnega holesterola ter znižanje HDL holesterola (glejte poglavje 4.8). Povišanje koncentracije lipidov je treba ustrezno klinično obravnavati.

Metabolično tveganje:

Glede na spremembe v telesni masi, ravni glukoze v krvi (glejte hiperglikemija) in lipidov, ki so jih opazili v kliničnih študijah, lahko bolniki (vključno s tistimi z normalnimi izhodišnimi vrednostmi) doživijo poslabšanje svojega profila metaboličnega tveganja, kar je treba ustrezno klinično obravnavati (glejte poglavje 4.8).

Podaljšanje intervala QT:

V kliničnih preskušanjih in pri uporabi v skladu s Povzetkom glavnih značilnosti kvetiapina ni bil povezan s stalnim podaljševanjem absolutnih intervalov QT. Vendar pa so s prevelikim odmerjanjem (glejte poglavje 4.9) opazili podaljšanje intervala QT. So pa podaljšanje QT ugotovili v raziskavah iz obdobja trženja zdravila pri uporabi terapevtskih odmerkov kvetiapina (glejte poglavje 4.8) in pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Kot pri drugih antipsihotikih, je tudi pri kvetiapinu potrebna pozornost pri bolnikih s srčno žilnimi boleznimi ali družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT. Previdnost je potrebna tudi, če kvetiapin predpišete skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QTc, in sočasno z nevroleptiki, zlasti pri starejših bolnikih, pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT ter pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, srčno hipertrofijo, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Odtegnitev:

Po nenadnem prenehanju zdravljenja z visokimi odmerki kvetiapina so bili opisani akutni odtegnitveni simptomi kot so slabost, bruhanje, nespečnost, glavobol, diareja, omotica in razdražljivost. Priporočljivo je postopno prenehanje zdravljenja, ki naj traja vsaj en ali dva tedna (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco:

Kvetiapin v tabletah s podaljšanim sproščanjem ni odobreno za zdravljenje bolnikov s psihozo, povezano z demenco.

V randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanjih so v populaciji dementnih bolnikov ob uporabi nekaterih atipičnih antipsihotikov, zabeležili 3-kratno povečanje tveganja za možgansko-žilne neželene učinke. Mehanizem tega povečanja ni znan. Povečanja tveganja za ostale antipsihotike ali druge populacije bolnikov ni mogoče izključiti. Pri uporabi kvetiapina v tabletah s podaljšanim sproščanjem je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnikov z dejavniki tveganja za možgansko kap.

V metaanalizi atipičnih antipsihotičnih zdravil so poročali, da obstaja pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, povečano tveganje za smrt v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Vendar je bila v dveh 10-tedenskih, s placebom kontroliranih študijah s kvetiapihom v isti populaciji bolnikov (n=710; povprečna starost 83 let; razpon: 56 do 99 let) pojavnost smrtnosti 5,5 % pri bolnikih, ki so jih zdravili s kvetiapihom, v primerjavi s 3,2 % v skupini, ki je prejela placebo.

Vzroki smrti v teh preskušanjih so bili različni in v skladu s pričakovanji za to populacijo. Ti podatki ne potrjujejo vzročne povezave med zdravljenjem s kvetiapihom in smrtjo pri starejših bolnikih z demenco.

Disfagija

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

Pankreatitis

Iz kliničnih preskušanj in obdobja trženja zdravila so poročali o pankreatitisu. Iz poročil iz obdobja trženja je imelo veliko bolnikov dejavnike, za katere je znano, da so povezani s pankreatitisom, kot so povišani trigliceridi (glejte poglavje 4.4), žolčni kamni in uživanje alkohola, čeprav niso bili prisotni pri vseh primerih.

Venska trombembolija:

Med uporabo antipsihotičnih zdravil so bili opisani primeri venske trombembolije (VTE). Bolniki, ki prejema antipsihotike, imajo pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE.

Zato je treba pred in med zdravljenjem s kvetiapiinom ugotoviti vse možne dejavnike tveganja in uvesti preventivne ukrepe.

Dodatne informacije:

Podatki za kvetiapin v kombinaciji z divalproeksom ali litijem pri zmernih do hudih maničnih epizodah so omejeni; vendar so bolniki kombinirano zdravljenje dobro prenašali (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatki so pokazali dodatni učinek v 3. tednu.

Laktoza:

Zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo 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 moramo biti previdni pri uporabi kvetiapina v tabletah s podaljšanim sproščanjem v kombinaciji z drugimi zdravili s centralnim delovanjem in alkoholom.

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je encim, ki je prvi 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-kratno povečanje AUC kvetiapina. Sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP3A4 je zato kontraindicirana. Prav tako ni priporočljivo uporabljati kvetiapin 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 zviša očistek kvetiapina. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapinu (izmerjeno z AUC) v povprečju na 13 % izpostavljenost glede na uporabo samega kvetiapina; pri nekaterih bolnikih so opazili še večji učinek. Kot posledica tega medsebojnega delovanja lahko pride do nižjih plazemskih koncentracij, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja z kvetiapiinom v tabletah s podaljšanim sproščanjem. Sočasno zdravljenje s kvetiapiinom in fenitoinom (induktor mikrosomalnih encimov) je povzročilo izrazito povečanje očistka kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, lahko kvetiapin v tabletah s podaljšanim sproščanjem uvedemo le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapiinom v tabletah s podaljšanim sproščanjem večje kot tveganja pri prekinitvi zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna, in če je treba, lahko induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom) (glejte tudi poglavje 4.4).

Farmakokinetika kvetiapina se pri sočasnem jemanju z antidepresivom imipraminom (znanim zaviralcem CYP 2D6) ali fluoksetinom (znanim zaviralcem CYP 3A4 in CYP 2D6) ni pomembno spremenila.

Pri sočasnem jemanju kvetiapina 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 s cimetidinom ni spremenila.

Farmakokinetika litija se pri sočasnem jemanju s kvetiapiinom ni spremenila.

Sočasno jemanje natrijevega valproata in kvetiapina ni spremenila njune farmakokinetike v klinično pomembnem obsegu. 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 prejemale monoterapijo.

Formalnih študij medsebojnega delovanja s pogosto uporabljanimi srčno žilnimi zdravili niso izvedli.

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

Obstajajo poročila o lažno pozitivnih rezultatih encimskega preskusa imunosti za metadon in triciklične antidepresive pri bolnikih, ki so jemali kvetiapin. Priporoča se potrditev dvomljivih rezultatov imunoloških preskusov z ustrezno kromatografsko tehniko.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Pri nosečnicah varnost in učinkovitost kvetiapina še nista ugotovljeni. Do zdaj v raziskavah na živalih ni bilo znakov, ki bi kazali na škodljive učinke, čeprav možnih učinkov na oko ploda še niso preučevali. Zato se sme Kvetiapin tablete s podaljšanim sproščanjem med nosečnostjo uporabljati le, če koristi zdravljenja upravičujejo možna tveganja. Pri novorojenčih mater, ki so v času nosečnosti jemale kvetiapin, so bili opaženi odtegnitveni simptomi.

Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno s kvetiapinom), obstaja tveganje za nastanek neželenih učinkov po porodu. Neželeni učinki lahko vključujejo ekstrapiramidalne in/ali odtegnitvene simptome različne stopnje resnosti in trajanja. Poročali so o vznemirjenju, hipertoniji, hipotoniji, tresenju, somnolenci, dihalni stiski ali motnji hranjenja. Zato je potrebno novorojenčke skrbno spremljati.

Obstajajo objavljena poročila o izločanju kvetiapina v materino mleko, čeprav stopnja izločanja ni bila enotna. Ženskam, ki dojijo, je zato treba svetovati, naj dojenje med zdravljenjem s kvetiapinom prekinajo.

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 ni znana njihova individualna dovzetnost za te učinke.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki kvetiapina, o katerih so poročali najpogosteje, so zaspanost, omotica, suha usta, blaga astenija, zaprtost, 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 razvrščeni po naslednji pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
<i>Zelo pogosti:</i>	znižanje ravni hemoglobina ²³
<i>Pogosti:</i>	levkopenija ^{1, 29} , znižanje števila nevtrofilcev, povišanje števila eozinofilcev ²⁸
<i>Občasni:</i>	trombocitopenija, anemija, znižanje števila trombocitov ¹⁴
<i>Redki:</i>	agranulocitoza ²⁷
<i>Neznani:</i>	nevtropenija ¹
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
<i>Občasni:</i>	preobčutljivost (vključno z alergijskimi kožnimi reakcijami)
<i>Zelo redki:</i>	anafilaktična reakcija ⁶
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	
<i>Pogosti:</i>	hiperprolaktinemija ¹⁶ , znižanje celotnega T ₄ ²⁵ , znižanje prostega T ₄ ²⁵ , znižanje celotnega T ₃ ²⁵ , zvišanje TSH ²⁵
<i>Občasni:</i>	znižanje prostega T ₃ ²⁵ , hipotiroidizem ²²
<i>Zelo redki:</i>	neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
<i>Zelo pogosti:</i>	zvišanje koncentracije serumskih trigliceridov ^{11, 31} zvišanje koncentracij celokupnega holesterola (predvsem holesterola LDL) ^{12, 31} znižanje holesterola HDL ^{18, 31} , povišanje telesne mase ^{9, 31}
<i>Pogosti:</i>	povečan apetit, zvišanje ravni glukoze v krvi do hiperglikemičnega nivoja ^{7, 31}
<i>Občasni:</i>	hiponatriemija ²⁰ , sladkorna bolezen ^{1, 5, 6}
<i>Redki:</i>	metabolni sindrom ³⁰
<i>Psihiatrične motnje</i>	
<i>Pogosti:</i>	nenavadne sanje in nočne more, samomorilne misli in samomorilno vedenje ²¹
<i>Redki:</i>	somnambulizem in podobne reakcije, npr. govorjenje med spanjem ali s spanjem povezana motnja hranjenja
<i>Bolezni živčevja</i>	
<i>Zelo pogosti:</i>	omotica 4, 17, zaspanost 2, 17, glavobol
<i>Pogosti:</i>	sinkopa ^{4, 17} , ekstrapiramidni simptomi ^{1, 22} , dizartrijska
<i>Občasni:</i>	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, tardivna diskinezija ^{1, 6}
<i>Srčne bolezni</i>	
<i>Pogosti:</i>	tahikardija ⁴ , palpitacije ²⁴
<i>Občasni:</i>	podaljšanje intervala QT ^{1, 13, 19}
<i>Očesne bolezni</i>	
<i>Pogosti:</i>	zamegljen vid

<i>Žilne bolezni</i>	
<i>Pogosti:</i>	ortostatska hipotenzija ^{4, 17}
<i>Redki:</i>	venska trombembolija ¹
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
<i>Pogosti:</i>	rinitis, dispneja ²⁴
<i>Bolezni prebavil</i>	
<i>Zelo pogosti:</i>	suha usta
<i>Pogosti:</i>	zaprtost, dispepsija, bruhanje ²⁶
<i>Občasni:</i>	disfagija ⁸
<i>Redki:</i>	pankreatitis ¹
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
<i>Pogosti:</i>	zvišane vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST) ³ , zvišane vrednosti gama-GT ³
<i>Redki:</i>	zlatenica ⁶ , hepatitis ⁶
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
<i>Zelo redki:</i>	angioedem ⁶ , Stevens Johnsonov sindrom ⁶
<i>Neznani:</i>	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
<i>Zelo redki:</i>	rabdomioliza
<i>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</i>	
<i>Neznani:</i>	Neonatalni odtegnitveni sindrom ³²
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
<i>Občasni:</i>	motnje spolnosti
<i>Redki:</i>	priapizem, galaktoreja, oteklost prsi, menstrualne motnje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
<i>Zelo pogosti:</i>	odtegnitveni (prekinitveni) simptomi ^{1, 10}
<i>Pogosti:</i>	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija
<i>Redki:</i>	nevroleptični maligni sindrom ¹ , hipotermija
<i>Preiskave</i>	
<i>Redki:</i>	zvišane vrednosti kreatin fosfokinaze ¹⁵

- (1) Glejte poglavje 4.4.
- (2) Zaspanost se lahko pojavi običajno v prvih dveh tednih zdravljenja, in v splošnem izgine pri nadaljnjem jemanju kvetiapina.
- (3) Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali kvetiapin, so opazili asimptomatično zvišanje (premik od normalnega na >3 x ULN ob katerem koli času) vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama-GT. Zvišanja so bila običajno tekom nadaljnjega zdravljenja s kvetiapihom reverzibilna.

- (4) Kot drugi antipsihotiki z zaviralnim delovanjem na adrenergične receptorje alfa₁, lahko kvetiapin zlasti 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 neželenih učinkov je bil izdelan le na osnovi podatkov iz obdobja trženja farmacevtske oblike kvetiapina s takojšnjim sproščanjem.
- (7) Vrednost glukoze na tešče ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ali raven glukoze v krvi po hrani v vsaj enem primeru ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).
- (8) Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so zabeležili samo v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.
- (9) Temelji na $> 7\%$ povečanju telesne mase glede na izhodiščno. Pojavi se pretežno v prvih tednih zdravljenja pri odraslih.
- (10) V akutnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih z monoterapijo, v katerem so ocenjevali simptome po prekinitvi zdravljenja, so najpogostejše opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, slabost, glavobol, diarejo, bruhanje, omotico in razdražljivost. Incidenca simptomov se je pomembno zmanjšala po enem tednu po odtegnitvi.
- (11) Trigliceridi ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (bolniki ≥ 18 let) ali ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (bolniki < 18 let) vsaj v enem primeru.
- (12) Holesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (bolniki ≥ 18 let) ali ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (bolniki < 18 let) vsaj v enem primeru. Zelo pogosto so opazili povečanje holesterola LDL za ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Povprečna sprememba pri bolnikih s takim povečanjem je bila 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ 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 zvišanje krvnih vrednosti kreatin fosfokinaze ni povezana z malignim nevroleptičnim sindromom.
- (16) Ravni prolaktina (bolniki > 18 let): > 20 g/l ($> 869,56$ pmol/l) moški; > 30 g/l ($> 1304,34$ pmol/l) ženske ob kateremkoli času.
- (17) Lahko povzroči padec.
- (18) Holesterol HDL: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) moški; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) ženske ob kateremkoli času.
- (19) Incidenca bolnikov s premikom intervala QTc od < 450 msek do ≥ 450 msek s povečanjem na ≥ 30 msek. V s placebom kontroliranih preskušanjih s kvetiapihom sta povprečna sprememba in incidenca bolnikov s klinično pomembnim premikom podobni kot za kvetiapin in placebo.
- (20) Premik od > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l v vsaj enem primeru.
- (21) Med zdravljenjem s kvetiapihom ali kmalu po prekinitvi terapije so poročali o primerih samomorilnih misli ali samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.4 in 5.1)
- (22) Glejte poglavje 5.1.
- (23) Do zmanjšanja hemoglobina na ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) moški, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) ženske v vsaj enem primeru, je prišlo pri 11 % bolnikov, ki so jemali kvetiapin v vseh preskušanjih, vključno z podaljšanim odprtem preskušanjem. Za te bolnike je bilo povprečno največje zmanjšanje hemoglobina -1,50 g/dl ob kateremkoli času.
- (24) Ta poročila so se pogosto pojavila v zvezi s tahikardijo, omotico, ortostatsko hipotenzijo in/ali osnovno boleznijo srca/dihal.
- (25) Na podlagi premika od normalnega izhodišča do potencialno klinično pomembne vrednosti kadar koli po izhodišču v vseh preskušanjih. Premiki v skupnem T₄, prostem T₄, skupnem T₃ in prostem T₃ so opredeljeni kot $< 0,8 \times$ spodnja normalna meja (LLN) (pmol/l) in premik TSH je > 5 mi.e./lob kateremkoli času.

- (26) Na podlagi povečane stopnje bruhanja pri starejših bolnikih (≥ 65 let starosti).
- (27) Premik v nevtrofilcih od $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ob izhodišču na $<0,5 \times 10^9/l$ kadar koli med zdravljenjem.
- (28) Na podlagi premika od normalnega izhodišča do potencialno klinično pomembne vrednosti kadar koli po izhodišču v vseh preskušanjih. Premiki eozinofilcih so opredeljeni kot $>1 \times 10^9$ celic/l ob kateremkoli času.
- (29) Na podlagi premika od normalnega izhodišča do potencialno klinično pomembne vrednosti kadar koli po izhodišču v vseh preskušanjih. Premik v številu levkocitov je opredeljen kot $\leq 3 \times 10^9$ celic/l ob kateremkoli času.
- (30) Na podlagi poročil o neželenih učinkih metaboličnega sindroma iz vseh kliničnih preskušanj s kvetiapiinom.
- (31) Pri nekaterih bolnikih so v kliničnih študijah opazili poslabšanje več kot enega presnovnega dejavnika za telesno maso, glukozo v krvi in lipide (glejte poglavje 4.4)
- (32) Glejte poglavje 4.6.

Pri uporabi nevroleptikov so poročali o primerih podaljšanja QT intervala, ventrikularne aritmije, nenadne nepojasnjene smrti, srčnega infarkta in 'torsades de pointes' in se smatrajo za razredni učinek.

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

Neželeni učinki, opisani zgoraj, se pojavljajo tudi pri otrocih in mladostnikih. V naslednji tabeli so povzeti neželeni učinki, ki se pojavijo bolj pogosto pri otrocih in mladostnikih (starih 10 do 17 let) kot pri odrasli populaciji ali neželeni učinki, ki jih pri odraslih niso opazili.

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene kot sledi: 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 $<1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$) neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: povečan apetit

Preiskave

Zelo pogosti: zvišanje ravni prolaktina ¹, zvišanje krvnega tlaka ²

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: ekstrapiramidni simptomi ³

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: razdražljivost ⁴

- (1) Ravni prolaktina (bolniki > 18 let): > 20 g/l ($> 869,56$ pmol/l) moški; > 26 g/l ($> 1130,428$ pmol/l) ženske ob kateremkoli času. Pri manj kot 1 % bolnikov se je raven prolaktina zvišala na > 100 ug/l.
- (2) Na podlagi zgornjih premikov klinično pomembnih pragov (prilagojeno po kriterijih *National Institutes of Health, ZDA*) ali povečanj > 20 mmHg za sistolični ali > 10 mmHg za diastolični krvni tlak kadarkoli v dveh akutnih (3 do 6 tednih) s placebom kontroliranih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih.
- (3) Glejte poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti.
- (4) Opomba: Pogostnost se ujema z izsledki pri odraslih, vendar je mogoče pri otrocih in mladostnikih razdražljivost, v primerjavi z odraslimi, povezati z različnimi kliničnimi posledicami .

4.9 Preveliko odmerjanje

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

V kliničnih preskušanjih in preskušanjih iz obdobja trženja so v primerih akutnega prevelikega odmerjanja s 13,6 grama oziroma 6 gramov samega kvetiapina poročali o smrtnih primerih. Vendar pa so poročali tudi o preživetju bolnikov po akutnem prevelikem odmerjanju do 30 g kvetiapina. Po izkušnjah iz obdobja trženja so bili zelo redki 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.

Učinki prevelikega odmerjanja lahko bolj ogrožajo bolnike z obstoječo hudo srčno žilno boleznijo. (Glejte poglavje 4.4).

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Specifični antidot za kvetiapin ni znan. Če je prisotnih več znakov, je treba pomisliti na možnost vpletenosti več zdravil in uvedba ukrepov 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, je pri hudih zastrupitvah in nezvesti bolnika lahko indicirano izpiranje želodca, ki se lahko opravi eno uro po zaužitju. Razmisliti je treba o dajanju aktivnega oglja.

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

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

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antipsihotiki; diazepini, oksazepini in tiazepini

Oznaka ATC: N05A H04

Mehanizem delovanja:

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin in aktivni plazemski metabolit pri človeku, N-dealkil kvetiapin, delujeta na več nevrottransmiterskih receptorjev. Kvetiapin in N-dealkil kvetiapin imata afiniteto za možganske serotoninske (5HT₂) in dopaminske receptorje D₁ in D₂.

Ta kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje in večja selektivnost za receptorje 5HT₂ v primerjavi z receptorji D₂ pri kvetiapin tabletah s podaljšanim sproščanjem prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim in manjši nagnjenosti k ekstrapiramidnim neželenim učinkom (EPS).

Dodatno ima N-dealkil kvetiapin visoko afiniteto na receptorje 5HT₁ serotonina v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Kvetiapin in N-dealkil kvetiapin imata visoko afiniteto tudi za histaminske in adrenergične receptorje α_1 in manjšo afiniteto za adrenergične receptorje α_2 . Afiniteta kvetiapina za muskarinske ali benzodiazepinske receptorje je majhna.

Farmakodinamski učinki:

Kvetiapin je učinkovit v testih antipsihotičnega delovanja, npr. pogojevanem izogibanju.

Zavira tudi delovanje agonistov dopamina, izmerjeno na podlagi opazovanja vedenja ali elektrofiziološko, in zvišuje koncentracije presnovkov dopamina, kar je opredeljeno kot nevrokemični indeks blokade receptorjev D₂.

V predkliničnih raziskavah, ki napovedujejo nagnjenost k EPS, so pokazali, da kvetiapin ni kot drugi standardni 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 katelepsijo. 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:

Učinkovitost zdravila Kvetiapin Lambda Therapeutic za zdravljenje shizofrenije so dokazali v enem 6 tedenskem s placebom kontroliranim preskušnji pri bolnikih, ki so izpolnjevali kriterije DSM IV za shizofrenijo, in v eni aktivno kontrolirani študiji prehoda s kvetiapin tablet s takojšnjim sproščanjem na zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic pri količino stabilnih ambulantno zdravljenih bolnikih s shizofrenijo.

Primarni cilj v s placebom kontroliranim preskušanju je bila sprememba od izhodišča do končne ocene v skupnem seštevku PANSS. Zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic 400 mg/dan, 600 mg/dan in 800 mg/dan je bilo povezano s statistično pomembnim izboljšanjem psihotičnih simptomov v primerjavi s placebom. Učinek velikosti odmerka 600 mg in 800 mg je bil večji kot odmerek 400 mg.

V 6 tedenski aktivno kontrolirani študiji prehoda z ene oblike zdravila na drugo je bil primarni cilj študije razmerje bolnikov, pri katerih se kaže pomanjkanje učinkovitosti, tj. ki so prekinili zdravljenje v okviru študije zaradi pomanjkanja učinkovitosti, ali katerih skupni seštevki PANSS se je od randomizacije do kateregakoli obiska povečal za 20 % ali več. Pri bolnikih, stabiliziranih z zdravilom kvetiapin tablete s takojšnjim sproščanjem 400 mg do 800 mg se je učinkovitost ohranjala pri prehodu bolnika na enakovredni dnevni odmerek zdravila Kvetiapin Lambda Therapeutic enkrat na dan.

V dolgotrajni študiji pri stabilnih bolnikih s shizofrenijo, katere so 16 tednov vzdrževali na zdravilu Kvetiapin Lambda Therapeutic, je bilo zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic bolj učinkovito kot placebo pri preprečevanju recidiva. Ocenjeno tveganje recidiva po 6 mesečnem zdravljenju je bilo 14,3 % za skupino, zdravljeno z zdravilom Kvetiapin Lambda Therapeutic v primerjavi z 68,2 % za skupino s placebom. Povprečni odmerek je bil 669 mg. Dodatnih izsledkov o varnosti, povezanih z zdravljenjem z zdravilom Kvetiapin Lambda Therapeutic za do 9 mesecev (mediana 7 mesecev), ni bilo. Še zlasti poročil o neželenih učinkih, povezanih z EPS in povečanjem telesne mase, ni bilo več pri dolgoročnem zdravljenju z zdravilom kvetiapin v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem.

Bipolarna motnja

Pri zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod je bil, po 3. in 12. tednu zdravljenja, v dveh preskušanjih samostojnega, kvetiapin učinkovitejši v primerjavi s placebom pri zmanjševanju maničnih simptomov pri bolnikih. Podatkov iz dolgoročnih študij, ki bi dokazovali učinkovitost kvetiapina pri preprečevanju nadaljnjih maničnih ali depresivnih epizod, ni. Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z divalproeksom ali litijem pri zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod po 3 in 6 tednih so omejeni, kombinirano zdravljenje pa so bolniki dobro prenašali. Podatki kažejo na aditivni učinek po 3. tednu. V drugi študiji pa po 6. tednu aditivnega učinka niso dokazali.

V kliničnem preskušanju pri bolnikih z depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji I ali II se je pokazalo, da so 300 mg/dan zdravila Kvetiapin Lambda Therapeutic boljše od placeba pri zmanjšanju skupnega seštevka MADRS (Montgomery Åsberg Depression Rating Scale).

V 4 dodatnih 8-tedenskih kliničnih preskušanjih s kvetiapihom pri bolnikih z zmernimi do hudimi depresivnimi epizodami v okviru bipolarnе motnje I ali II, so bili izmerjeni relevantni izidi za kvetiapin v tabletah po 300 mg in 600 mg pomembno boljši kot pri placebu: povprečna izboljšava MADRS in odziv, opredeljen kot vsaj 50 % izboljšanje skupnega seštevka MADRS glede na izhodišče. Razlike v učinkovitosti med bolniki, ki so prejeli 300 mg tablete kvetiapina in tistimi, ki so prejeli 600 mg odmerka, ni bilo.

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

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

V eni dolgoročni študiji (do 2 leti zdravljenja), pri kateri so ocenjevali preprečevanje recidiva pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi epizodami, je bil kvetiapin boljši od placeba pri podaljšanju časa do ponovnega pojava kakršnegakoli razpoloženja (maničnega, mešanega ali depresivnega) pri bolnikih z bipolarno motnjo I. Število bolnikov z epizodo razpoloženja je bilo 91 (22,5 %) v skupini z kvetiapihom, 208 (51,5 %) v skupini s placebom in 95 (26,1 %) v skupini z litijem. Pri bolnikih, ki so se odzvali na kvetiapin, kažejo rezultati pri primerjavi nadaljevalnega zdravljenja s kvetiapihom in prehoda na litij, da prehod na zdravljenje z litijem ne kaže povezave s podaljšanjem časa do ponovne epizode motnje razpoloženja.

Velike depresivne epizode pri VDM

Dve kratkotrajni (6 tedenski) študiji sta vključevali bolnike, ki so se neustrezno odzivali na vsaj en antidepresiv. Zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic 150 mg in 300 mg/dan, kot dodatna terapija k obstoječemu antidepresivu (amitriptilin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin ali venlafaksin) se je izkazalo za boljše kot zdravljenje s samo antidepresivom pri zmanjševanju simptomov depresije, merjeno z izboljšanjem skupnega seštevka MADRS (povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov (LS) glede na placebo za 2 do 3,3 točke).

Dolgoročne učinkovitosti in varnosti zdravila pri bolnikih s VDM niso ocenili kot dodatnega zdravljenja, ocenili pa so dolgoročno učinkovitost in varnost pri odraslih bolnikih v obliki monoterapije (glejte spodaj).

Naslednje študije so izvedli z zdravilom Kvetiapin Lambda Therapeutic kot monoterapija, vendar je zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic indicirano samo za uporabo kot dodatno zdravljenje:

V treh od štirih kratkotrajnih (do 8 tedenskih) študij monoterapije pri bolnikih s veliko depresivno motnjo je zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic 50 mg, 150 mg in 300 mg/dan pokazal boljši učinek od placeba pri zmanjšanju depresivnih simptomov, izmerjeno kot

izboljšanje skupnega seštevka po lestvici Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (povprečna sprememba LS v primerjavi s placebom za 2 do 4 točke).

V študiji preprečevanja recidiva z monoterapijo so bolnike z depresivnimi epizodami, stabilizirane v odprtem zdravljenju z zdravilom Kvetiapin Lambda Therapeutic za vsaj 12 tednov, randomizirali bodisi v skupino z zdravilom Kvetiapin Lambda Therapeutic enkrat na dan ali placebo za do 52 tednov. Povprečni odmerek zdravila Kvetiapin Lambda Therapeutic v fazi randomizacije je bil 177 mg/dan. Incidenca recidivov je bila 14,2 % za bolnike, zdravljene z zdravilom Kvetiapin Lambda Therapeutic in 34,4 % za bolnike, zdravljene s placebom.

V kratkotrajni (9 tedenski) študiji pri nedementnih starejših bolnikih (starih od 66 do 89 let) s veliko depresivno motnjo je zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic, odmerjano prilagojeno v razponu 50 mg do 300 mg/dan, pokazalo boljšo učinkovitost od placeba pri zmanjšanju depresivnih simptomov, merjeno z izboljšanjem skupnega seštevka MADRS (povprečna sprememba LS glede na placebo -7,54). V tej študiji so bolniki, randomizirani v skupino z zdravilom Kvetiapin Lambda Therapeutic, prejeli 50 mg/dan od 1. do 3. dne, nato pa so odmerek povečali na 100 mg/dan 4. dan, 150 mg/dan 8. dan in do 300 mg/dan odvisno od kliničnega odziva in prenašanja. Povprečni odmerek zdravila Kvetiapin Lambda Therapeutic je bil 160 mg/dan. Razen incidence ekstrapiramidalnih simptomov (glejte poglavje 4.8 in poglavje "Klinična varnost" spodaj), je bilo prenašanje zdravila Kvetiapin Lambda Therapeutic enkrat na dan pri odraslih bolnikih primerljivo s tistim pri odraslih (starih 18 do 65 let). Razmerje randomiziranih bolnikov starih več kot 75 let, je bilo 19 %.

Klinična varnost:

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji, je bila skupna incidenca ekstrapiramidalnih simptomov podobna, kot pri placebu (shizofrenija: 7,8 % pri kvetiapinu in 8,0 % pri placebu; bipolarna manija: 11,2 % pri kvetiapinu in 11,4 % pri placebu). Višje stopnje ekstrapiramidnih simptomov so opazili pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapihom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom, v kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri VDM in bipolarni depresiji. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih preskušanjih bolnikov z bipolarno depresijo, je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov 8,9 % pri kvetiapinu v primerjavi s 3,8 % pri placebu. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih z monoterapijo pri VDM je bila skupna incidenca ekstrapiramidalnih simptomov 5,4 % pri zdravilu Kvetiapin Lambda Therapeutic in 3,2 % pri placebu. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih z monoterapijo pri VDM je bila skupna incidenca ekstrapiramidalnih simptomov 9,0% pri zdravilu Kvetiapin Lambda Therapeutic in 2,3% pri placebu. Pri bipolarni depresiji in pri VDM je incidenca posameznih neželenih učinkov na splošno nizka in ni presegla 4 % v nobeni terapevtski skupini.

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

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

mase 3,22 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja. Bolniki, ki so bili randomizirani na placebo, so povprečno pridobili 2,39 kg telesne mase v odprtem obdobju, do 48. tedna obdobja randomizacije pa je bilo povprečno povišanje telesne mase 0,89 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja.

V študijah, kontroliranih s placebom, pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, incidence možgansko žilnih dogodkov na 100 bolniških let ni bila višja pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom.

V vseh kratkotrajnih kliničnih preskušanjih, kjer so primerjali placebo z monoterapijo, pri bolnikih z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, je incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ znašala 1,9 % pri bolnikih, ki so se zdravili s kvetiapiinom, v primerjavi z 1,3 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. 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 (kontroliranih s placebom, odprtih, primerjanih z aktivnim zdravljenjem; z bolniki z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, je incidenca vsaj enega pojava premika števila nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % in na $< 0,5 \times 10^9/l$ znašala 0,21 % pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapiin.

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z odmerkom povezanim znižanjem koncentracije ščitničnih hormonov. Incidenca sprememb TSH je bila 3,2 % s kvetiapiinom in 2,7 % s placebom. Incidenca recipročnih, potencialno klinično pomembnih sprememb T_3 ali T_4 in TSH je bila v teh preskušanjih majhna in opažene spremembe koncentracije ščitničnih hormonov niso bile povezane s klinično simptomatskim hipotiroidizmom. Znižanje celotnega in prostega T_4 je bilo največje v prvih šestih tednih zdravljenja s kvetiapiinom. Med dolgotrajnim zdravljenjem ni prišlo do dodatnega znižanja. V približno 2/3 vseh primerov je učinek na celotni in prosti T_4 po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom izginil, ne glede na trajanje zdravljenja.

Katarakte/motnjave leče

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

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

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

V raziskavi, ki je preučevala zdravljenje manije, je bila sprememba povprečne vrednosti LS v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, opredeljena kot izboljšanje celotnega seštevka po YMRS ocenjevalni lestvici (aktivna učinkovina minus placebo) za kvetiapiin tablete po 400 mg/dan do -5,21 in za kvetiapiin tablete po 600 mg/dan do -6,56. Rezultati za bolnike, ki so se na zdravljenje odzvali (izboljšanje po YMRS ocenjevalni lestvici za vsaj 50 %) so bili za 64 % za kvetiapiin tablete 400 mg/dan, 58 % za 600 mg/dan in 37 % za placebo.

V študiji, ki je preučevala zdravljenje shizofrenije, je bila sprememba povprečne vrednosti LS v primerjavi z izhodiščem celotnega seštevka po PANSS (aktivna učinkovina minus placebo)

za kvetiapin tablete po 400 mg/dan do -8,16 in za kvetiapin po 800 mg/dan do -9,29. Glede na število bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, nista bili niti shemi z nizkim odmerkom (400 mg/dan) niti shemi z visokim odmerkom (800 mg/dan) kvetiapina boljši od placeba glede na odstotek bolnikov, ki so odziv dosegli, kar je opredeljeno kot $\geq 30\%$ zmanjšanje skupnega seštevka po PANSS. Pri zdravljenju manije in shizofrenije je pri uporabi višjih odmerkov odziv na zdravljenje številčno šibkejši.

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

Dodatni podatki o varnosti kvetiapina izhajajo iz odprte podaljšane, 26 tedenske raziskave, ki je preučevala bolnike z akutnimi primeri bolezni ($n = 380$ bolnikov), ki so prejeli prilagojene odmerke od 400 do 800 mg/dan. V primerjavi z odraslimi bolniki so pri otrocih in mladostnikih pogostejše poročali o zvišanju krvnega tlaka, povečanem apetitu, ekstrapiramidnih simptomih in zvišanju serumskih koncentracij prolaktina (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ekstrapiramidni simptomi

V kratkotrajni, s placebom nadzorovani študiji monoterapije pri mladostnikih (starih 13 do 17 let) s shizofrenijo, je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov pri kvetiapinu 12,9 % in 5,3 % pri placebu. Incidenca posameznih neželenih učinkov (npr. akatizija, tremor, ekstrapiramidna motnja, hipokinezija, nemir, psihomotorična hiperaktivnost, mišična togost, diskinezija) pa v nobeni skupini ni presegla 4,1 %. V kratkotrajni, s placebom nadzorovani študiji monoterapije s kvetiapinom pri otrocih in mladostnikih (starih 10 do 17 let) z bipolarno motnjo, je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov pri kvetiapinu 3,6 % in 1,1 % pri placebu. V dolgotrajni, odprti raziskavi kvetiapina pri shizofreniji in bipolarni maniji je bila skupna incidenca z zdravljenjem nastalih EPS 10 %.

Povišanje telesne mase

V kratkotrajnih kliničnih preskušanjih kvetiapina pri pediatričnih bolnikih (starih 10 do 17 let) je 17 % bolnikov, zdravljenih s kvetiapinom in 2,5 % bolnikov, zdravljenih s placebom, pridobilo $\geq 7\%$ telesne mase. Pri prilagoditvi za normalno rast daljše obdobje so za merjenje klinično pomembne spremembe uporabili zvišanje standardnega odklona za najmanj 0,5 od začetne vrednosti indeksa telesne mase (BMI). 18,3 % bolnikov, zdravljenih s kvetiapinom je dosegel kriterij za najmanj 26 tednov.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

V kratkotrajnih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih s kvetiapinom pri pediatričnih bolnikih s shizofrenijo je bila incidenca s samomorom povezanih dogodkov pri bolnikih starih manj kot 18 let za kvetiapin 1,4 % (2/147) in za placebo 1,3 % (1/75). V kratkotrajnih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih s kvetiapinom pri pediatričnih bolnikih z bipolarno manijo je bila incidenca s samomorom povezanih dogodkov pri bolnikih starih manj kot 18 let za kvetiapin 1,0 % (2/193) in za placebo 0 % (0/90).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Kvetiapin se po peroralnem vnosu dobro absorbira. Zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic dosežejo najvišje koncentracije kvetiapina in norkvetiapina v plazmi približno 6 ur po dajanju (T_{max}). Molarne koncentracije aktivnega presnovka norkvetiapina v stanju dinamičnega ravnovesja so 35 % od deleža koncentracije, opaženega pri kvetiapinu.

Farmakokinetika kvetiapina in norkvetiapina sta linearni in sorazmerni z odmerkom, za odmerke do 800 mg, uporabljene enkrat na dan. Pri primerjavi uporabe zdravila Kvetiapin Lambda Therapeutic enkrat na dan z enakim skupnim odmerkom kvetiapinijevega fumarata s takojšnjim sproščanjem (kvetiapin v tabletah s takojšnjim sproščanjem) dvakrat na dan, je

površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) ekvivalentna, vendar je največja koncentracija v plazmi ($C_{\max}$) 13 % nižja v stanju dinamičnega ravnovesja. V primerjavi zdravila Kvetiapin Lambda Therapeutic in kvetiapina v tabletah s takojšnjim sproščanjem je AUC presnovka norkvetiapina 18 % nižji.

V študiji, v kateri so preučevali učinke hrane na biološko razpoložljivost kvetiapina, so ugotovili, da se pri obroku z visoko vsebnostjo maščobe $C_{\max}$ in AUC zdravila Kvetiapin Lambda Therapeutic statistično pomembno povišata, $C_{\max}$ za približno 50 % in AUC za približno 20 %. Ni mogoče izključiti, da so učinki obroka z visoko vsebnostjo maščob na farmacevtsko obliko lahko tudi večji. V primerjavi ni imel lahek obrok nobenega pomembnega vpliva na $C_{\max}$ ali AUC kvetiapina. Priporoča se, da se zdravilo Kvetiapin Lambda Therapeutic jemlje enkrat na dan brez hrane.

Porazdelitev:

Kvetiapin se v 83 % veže na beljakovine plazme.

Presnova:

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih, pri čemer, po uporabi radioaktivno označenega kvetiapina, matična spojina obsega manj kot 5 % nespremenjene, zdravilu sorodne snovi, v urinu ali blatu.

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 odstranjuje prek CYP3A4.

Ugotovili so, da je *in vitro* kvetiapin in več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapinom) šibkih zaviralcev aktivnosti encimov človeškega citokroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4. Zaviranje CYP *in vitro* so opazili samo pri koncentracijah, ki za približno 5 do 50 krat presegajo koncentracije opažene v razponu odmerkov 300 do 800 mg/dan pri človeku. Dobljeni *in vitro* rezultati kažejo, da ni 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 lahko kvetiapin inducira encime citokroma P450. V specifičnih študijah medsebojnega delovanja pri bolnikih s psihozo po jemanju kvetiapina niso opazili povečanja aktivnosti citokroma P450

Izločanje:

Razpolovna doba za kvetiapin je približno 7 ur in za norkvetiapin približno 12 ur. Približno 73 % radioaktivno označenega zdravila se je izločilo v urinu in 21 % v blatu z manj kot 5 % skupne radioaktivnosti, ki je predstavljala nespremenjene, zdravilu sorodne snovi. Povprečni delež molarnega odmerka prostega kvetiapina in aktivnega humanega presnovka v plazmi norkvetiapina, ki se izloči v urinu je < 5 %.

Posebne populacije:

Spol:

Farmakokinetika kvetiapina se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

Starejši bolniki:

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

Ledvična okvara:

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

Jetrna okvara:

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

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

Farmakokinetični podatki so zbrani pri devetih otrocih starih 10 do 12 let in 12 mladostnikih na ustaljenem zdravljenju s 400 mg kvetiapina dvakrat na dan. V stanju dinamičnega ravnovesja so bile po odmerku normalizirane plazemske vrednosti izhodne spojine, kvetiapina, pri otrocih in mladostnikih (starih 10 do 17 let) podobne kot pri odraslih. Vendar pa je bila C_{max} pri otrocih na zgornjem delu razpona opaženega pri odraslih. AUC in C_{max} aktivnega presnovka, norkvetiapina, sta bili višji, za približno 62 % in 49 % pri otrocih (starih 10 do 12 let) ter 28 % in 14 % pri mladostnikih (starih 13 do 17 let), v primerjavi z odraslimi.

Informacij za kvetiapin v tabletah s podaljšanim sproščanjem za otroke in mladostnike niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

pri podganah so opazili nalaganje pigmenta v žlezo ščitnico, pri opicah vrste *Cynomolgus* so opazili hipertrofijo folikularnih celic ščitnice, znižanje koncentracije T3 v plazmi, znižanje koncentracije hemoglobina in zmanjšanje števila eritrocitov in levkocitov; pri psih pa motnjo očesne leče in katarakte. (Za katarakte/motnjo 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****Jedro:**

laktoza monohidrat
hipromeloza
natrijev klorid
povidon K-30
smukec
magnezijev stearat (E470b)

Obloga:**Za 200 mg:****opadry 03B52117 rumena:**

hipromeloza 6 cp (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
rumeni železov oksid (E172)

Za 300 mg:

opadry 03B82929 rumena:
hipromeloza 6 cp (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
rumeni železov oksid (E172)

Za 400 mg:
opadry 03B58900 bela:
hipromeloza 6 cp (E464)
titanovev dioksid (E171)
makrogol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

48 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kvetiapin tablete s podaljšanim sproščanjem 200 mg, 300 mg in 400 mg so na voljo v pretisnih omotih PVC/PVDC aluminij. Velikosti pakiranja po 10, 30, 50, 60 in 100 tablet na pakiranje.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lambda Therapeutic Limited
Sage house,
319 Pinner road,
North Harrow
HA1 4HF, Middlesex
Velika Britanija

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-29/14 (200 mg – 30 tablet)
5363-I-30/14 (200 mg – 60 tablet)
5363-I-31/14 (300 mg – 30 tablet)
5363-I-32/14 (300 mg – 60 tablet)
5363-I-33/14 (400 mg – 30 tablet)

5363-I-34/14 (400 mg – 60 tablet)

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 07.01.2014

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.09.2012