

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka tableta vsebuje 25 mg kvetiapina (v obliki fumarata).
Vsaka tableta vsebuje 100 mg kvetiapina (v obliki fumarata).
Vsaka tableta vsebuje 150 mg kvetiapina (v obliki fumarata).
Vsaka tableta vsebuje 200 mg kvetiapina (v obliki fumarata).
Vsaka tableta vsebuje 300 mg kvetiapina (v obliki fumarata).

Pomožne snovi:

Vsaka 25 miligramska tableta vsebuje 7,24 mg laktoze monohidrata in oranžno FCF (E110).
Vsaka 100 miligramska tableta vsebuje 28,96 mg laktoze monohidrata.
Vsaka 150 miligramska tableta vsebuje 43,44 mg laktoze monohidrata.
Vsaka 200 miligramska tableta vsebuje 57,92 mg laktoze monohidrata.
Vsaka 300 miligramska tableta vsebuje 86,88 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Loquen 25 mg tablete so roza do svetlo roza, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjenim napisom "QE" na eni strani in "25" na drugi strani.

Loquen 100 mg tablete so rumene, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjenim napisom "QE" na eni strani in "100" na drugi strani.

Loquen 150 mg tablete so svetlo rumene, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjenim napisom "QE" na eni strani in "150" na drugi strani.

Loquen 200 mg tablete so bele, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vtisnjenim napisom "QE" na eni strani in "200" na drugi strani.

Loquen 300 mg tablete so bele, bikonveksne, filmsko obložene tablete v obliki kapsul ter z vtisnjenim napisom "QE" na eni strani in "300" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje shizofrenije.

Zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod. Ni dokazano, da bi kvetiapin lahko preprečil ponovitev maničnih ali depresivnih epizod (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tablete Loquen mora bolnik jemati dvakrat dnevno, s hrano ali brez nje.

Odrasli bolniki

Pri zdravljenju shizofrenije so celokupni dnevni odmerki za prve štiri dni zdravljenja: 50 mg (prvi dan), 100 mg (drugi dan), 200 mg (tretji dan) in 300 mg (četrti dan).

Po četrtem dnevu zdravljenja povečujte odmerek tako, da dosežete običajno učinkoviti odmerek, ki je od 300 do 450 mg/dan. Glede na klinični odziv na zdravljenje in posameznikovo prenašanje zdravila lahko odmerek prilagajate v območju od 150 do 750 mg dnevno.

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

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

Starejši bolniki

Kot druge antipsihotike je treba tudi kvetiapin pri starejših bolnikih uporabljati previdno, zlasti v začetnem obdobju prilagajanja odmerka. Povečevanje odmerka bo verjetno počasnejše in dnevni terapevtski odmerek nižji kot pri mlajših bolnikih, odvisno od kliničnega odziva na zdravljenje in posameznikovega prenašanja zdravila.

V primerjavi z mlajšimi bolniki je povprečni plazemski očistek kvetiapina pri starejših zmanjšan za 30 do 50 %.

Otroci in mladostniki

Varnost in učinkovitost kvetiapina pri otrocih in mladostnikih nista raziskani.

Okvara ledvic

Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic ni treba prilagajati odmerka.

Okvara jeter

Kvetiapin se v veliki meri presnavlja v jetrih. Kvetiapin je treba zato pri bolnikih z znano okvaro jeter uporabljati previdno, zlasti v začetnem obdobju prilagajanja odmerka.

Bolniki z okvaro jeter se začnejo zdraviti z dnevnim odmerkom 25 mg. Odmerek lahko povečujete dnevno za 25 do 50 mg, dokler ne dosežete učinkovitega odmerka,

ki je odvisen od kliničnega odziva na zdravljenje in posameznikovega prenašanja zdravila.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolezni srca in žilja

Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano boleznijo srca in žilja, cerebrovaskularno boleznijo ali pri stanjih, ki povečajo nagnjenost k hipotenziji.

Kvetiapin lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo, zlasti v času začetnega prilagajanja odmerka.

Če so to zgodi, zmanjšajte odmere ali ga povečujte postopoma.

Konvulzije

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih se pogostost konvulzij med bolniki, ki so se zdravili s kvetiapihom, in tistimi, ki so jemali placebo, ni razlikovala. Kot pri drugih antipsihotikih priporočamo previdnost pri zdravljenju bolnikov, ki imajo konvulzije v anamnezi (glejte poglavje 4.8).

Ekstrapiramidni znaki

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih se v priporočenem območju terapevtskih odmerkov pogostost ekstrapiramidnih znakov ni razlikovala od njihove pogostosti pri placebo.

Tardivna diskinezija

Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, razmislite o možnosti zmanjšanja odmerka ali prenehanja zdravljenja s kvetiapihom (glejte poglavje 4.8).

Maligni nevroleptični sindrom

Pojav malignega nevroleptičnega sindroma povezujejo z zdravljenjem z antipsihotiki, vključno s kvetiapihom (glejte poglavje 4.8). Med kliničnimi znaki sindroma so hipertermija, spremembe duševnega stanja, rigidnost mišic, nestabilnost avtonomnega živčevja in povečane vrednosti kreatinfosfokinaze. Če se pojavijo ti znaki, je treba prekiniti zdravljenje s kvetiapihom in uvesti ustrezne zdravstvene ukrepe.

Interakcije

Glejte tudi poglavje 4.5.

Sočasna uporaba kvetiapina in močnih induktorjev jetrnih encimov, kot sta karbamazepin ali fenitoin, bistveno zniža koncentracije kvetiapina v plazmi, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja.

Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, se zdravljenje s kvetiapiinom lahko začne samo, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapiinom večje od tveganja zaradi prekinitve zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna. Po potrebi se lahko induktor nadomesti z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (na primer natrijevim valproatom).

Bolnik ne sme sočasno uporabljati drugih nevroleptikov.

Hiperglikemija

Med zdravljenjem s kvetiapiinom so v zelo redkih primerih poročali o hiperglikemiji ali poslabšanju že obstoječe sladkorne bolezni. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo in tistih z dejavniki tveganja za razvoj sladkorne bolezni zato svetujemo ustrezno klinično spremljanje (glejte tudi poglavje 4.8).

Podaljšanje intervala QT

V kliničnih preskušanjih in pri uporabi skladno z navodili v "Povzetku glavnih značilnosti zdravila" kvetiapina niso povezali z dolgotrajnim podaljšanjem absolutnega intervala QT. Vendar so podaljšanje intervala QT opazili pri prekomernem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Kot pri vseh antipsihotikih je potrebna previdnost pri predpisovanju kvetiapina skupaj z drugimi zdravili, za katere je znano, da podaljšujejo interval QTc, zlasti pri starejših bolnikih, bolnikih s prirojenim sindromom podaljšane intervala QT, srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca, hipokalcemijo ali hipomagneziemijo, ali bolnikih z družinsko anamnezo podaljšane intervala QT.

Venski trombolizem

V povezavi z antipsihotiki so poročali o venski tromboliji (VTE). Ker imajo bolniki, ki se zdravijo z antipsihotiki, pogosto pridobljeno tveganje za VTE, je potrebno pri njih pred in med zdravljenjem s kvetiapiinom določiti vse možne dejavnike tveganja in sprejeti ustrezne preventivne ukrepe.

Odtegnitveni simptomi

Po nenadni prekinitvi jemanja antipsihotikov, vključno s kvetiapiinom, so opisali akutne odtegnitvene simptome, ki vključujejo slabost, bruhanje in nespečnost. Priporočamo postopno prenehanje zdravljenja.

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

Kvetiapiin ni odobren za zdravljenje bolnikov s psihozo, ki je povezana z demenco.

V randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanjih z nekaterimi atipičnimi antipsihotiki so pri bolnikih z demenco opazili do trikratno povečanje pogostosti cerebrovaskularnih dogodkov.

Mehanizem v ozadju tega povečanega tveganja ni poznan. Povečanega tveganja ni mogoče izključiti za druge antipsihotike ali druge populacije bolnikov. Kvetiapiin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap.

V metaanalizi antipsihotikov so poročali, da je pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, večje tveganje za smrt v primerjavi s tistimi, ki prejemajo

placebo. Vendar je bila pogostost smrtnosti pri bolnikih, ki so se zdravili s kvetiapinom v dveh 10 tedenskih s placebom nadzorovanih preskušanjih 5,5 odstotna v primerjavi s 3,2 odstotno v skupini s placebom v enaki populaciji bolnikov (n = 710, povprečna starost 83 let, interval 56–99 let). Bolniki so v času teh preskušanj umrli zaradi različnih vzrokov, vendar skladno s pričakovanji glede na populacijo. Ti podatki ne kažejo na vzročno razmerje med zdravljenjem s kvetiapinom in smrtnostjo pri starejših bolnikih z demenco.

Dodatne informacije

Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z natrijevim valproatom in valprojsko kislino ali litijem pri zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod so omejeni, vendar so bolniki dobro prenašali kombinirano zdravljenje (glejte poglavje 4.8). Podatki so pokazali aditivni učinek v tretjem tednu, v drugi raziskavi pa niso dokazali aditivnega učinka v šestem tednu. Podatkov o zdravljenju s kombinacijo zdravil po šestem tednu ni na voljo.

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

Tablete Loquen 25 mg vsebujejo oranžno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glede na primarne učinke kvetiapina na osrednji živčni sistem je potrebna previdnost pri uporabi zdravila v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje, in alkoholom.

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je encim, ki je primarno odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. V raziskavah interakcij na zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba kvetiapina (odmerek 25 mg) s ketokonazolom, zaviralcem CYP 3A4, povzročila 5- do 8-kratni porast vrednosti AUC kvetiapina. Sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP 3A4 je zato kontraindicirana. Odsvetujemo tudi jemanje kvetiapina skupaj s sokom grenivke.

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

Sočasno zdravljenje s kvetiapinom in fenitoinom, ki je prav tako induktor mikrosomskih encimov, povzroči izrazito povečanje očistka kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, se zdravljenje s kvetiapinom lahko začne samo, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapinom večje od tveganja prekinitve zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov.

Pomembno je, da je vsaka sprememba zdravljenja z induktorjem postopna, in če je treba, lahko induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (na primer natrijevim valproatom) (glejte tudi poglavje 4.4).

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

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

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

Sočasno jemanje valprojske kisline in kvetiapina ne spremeni njune farmakokinetike v klinično pomembnem obsegu.

Običajne raziskave medsebojnega delovanja s kardiovaskularnimi zdravili, ki se običajno uporabljajo, niso bile izvedene. Priporočamo previdnost pri sočasnem zdravljenju z drugimi zdravili, ki lahko podaljšajo interval QT, na primer drugimi nevroleptiki, antiaritmiki razreda IA in III, halofantrinom, levometadilijevim acetatom, mezoridazinom, tioridazinom, pimoizidom, sparfloksacinom, gatifloksacinom, moksifloksacinom, dolasetron mezilatom, meflokinom, sertindolom ali cisapridom. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi kvetiapina z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo motnje ravnovesja elektrolitov, na primer tiazidnimi diuretiki (hipokaliemija), ker povečajo tveganje za pojav maligne aritmije.

4.6 Nosečnost in dojenje

Pri nosečnicah varnost in učinkovitost kvetiapina nista ugotovljeni.

Do zdaj v raziskavah na živalih ni bilo znakov, ki bi kazali na škodljive učinke, čeprav morebitnih vplivov na oči ploda še niso preučevali. Kvetiapiin se sme zato uporabljati med nosečnostjo samo, če koristi zdravljenja opravičujejo možna tveganja. Pri novorojencih, katerih matere so med nosečnostjo jemale kvetiapiin, so opazili abstinenčne znake.

Ni znano, kakšna količina kvetiapina se izloča v materino mleko. Ženskam, ki dojijo, svetujemo, naj med zdravljenjem s kvetiapihom ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi primarnih učinkov kvetiapina na osrednji živčni sistem svetujemo bolnikom, da ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler ni znana njihova individualna dovzetnost za učinek zdravila.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki kvetiapina, o katerih so poročali najpogosteje, so zaspanost, omotičnost, suha usta, blaga astenija, zaprtost, tahikardija, ortostatska hipotenzija in dispepsija.

Kot druge antipsihotike so tudi kvetiapin povezali s povečanjem telesne mase, sinkopo, malignim nevroleptičnim sindromom, levkopenijo, nevtropenijo in perifernim edemom.

Pogostost spodaj navedenih neželenih učinkov je opredeljena 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 ($< 1/10.000$), neznana pogostost (učinkov ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosto:	levkopenija ³
Občasno:	eozinofilija
Zelo redko:	nevtropenija ³

Bolezni imunskega sistema

Občasno:	preobčutljivost
----------	-----------------

Presnovne in prehranske motnje

Zelo redko:	hiperglikemija ^{1,6,7} sladkorna bolezen ^{1,6,7}
-------------	---

Bolezni živčevja

Zelo pogosto:	omotičnost ⁵ zaspanost ² glavobol
Pogosto:	sinkopa ⁵
Občasno:	konvulzije ¹
Zelo redko:	tardivna diskinezija ⁷

Srčne bolezni

Pogosto:	tahikardija ⁵
----------	--------------------------

Žilne bolezni

Pogosto:	ortostatska hipotenzija ⁵
Neznana pogostost:	venska trombembolija ⁸

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosto:	rinitis
----------	---------

Bolezni prebavil

Pogosto:	suha usta zaprtje dispepsija
----------	------------------------------------

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redko:	zlatenica ⁷
Zelo redko:	hepatitis ⁷

Bolezni kože in podkožja

Zelo redko:	angionevrotični edem ⁷ Stevens-Johnsonov sindrom ⁷
-------------	---

Motnje reprodukcije in dojk

Redko:	priapizem
--------	-----------

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosto:	blaga astenija periferni edem
Redko:	maligni nevroleptični sindrom ¹

Preiskave

Pogosto:	povečanje telesne mase, povečane vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST) ⁴
Občasno:	povečane vrednosti gama- glutamyltransferaze ⁴ , povečane vrednosti serumskih trigliceridov v neteščem stanju, povišan celokupni holesterol

(1) Glejte poglavje 4.4.

(2) Zaspanost se lahko pojavi, običajno v prvih dveh tednih zdravljenja, in praviloma izgine pri nadaljnjem jemanju kvetiapina.

(3) V nadzorovanih kliničnih preskušanjih kvetiapina ni bilo primerov hude, dalj časa trajajoče nevtropenije ali agranulocitoze. Glede na izkušnje iz obdobja trženja zdravila sta po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom levkopenija in/ali nevtropenija izginili. Možna dejavnika tveganja za pojav levkopenije in/ali nevtropenije sta predhodno nizko število belih krvnih celic ter levkopenija in/ali nevtropenija, povzročena z zdravili, v anamnezi. V kliničnih, s placebom nadzorovanih raziskavah samostojnega zdravljenja pri bolnikih z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ je bila pogostost vsaj ene pojavitve števila nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,34-odstotna pri bolnikih, ki so dobivali kvetiapin, v primerjavi z 0,65-odstotno pri bolnikih, ki so dobivali placebo.

(4) Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali kvetiapin, so opazili asimptomatsko povečanje vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama-glutamyltransferaze. Ta povečanja so po navadi reverzibilna ob nadaljnjem zdravljenju s kvetiapiinom.

- (5) Kot drugi antipsihotiki z zaviralnim delovanjem na adrenergične receptorje alfa1 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).
- (6) V zelo redkih primerih so poročali o hiperglikemiji ali poslabšanju že obstoječe sladkorne bolezni.
- (7) Izračun pogostosti neželenih učinkov je bil izdelan na podlagi podatkov iz obdobja trženja zdravila.
- (8) Pri antipsihotikih so poročali o primerih venskega tromboembolizma, vključno s pljučno embolijo in primeri globoke venske tromboze.

Zdravljenje s kvetiapinom je v odvisnosti od velikosti odmerka povezano z majhnim zmanjšanjem koncentracije ščitničnega hormona, zlasti skupnega T_4 in prostega T_4 . Zmanjšanje celokupnega in prostega T_4 je bilo največje v prvih dveh do štirih tednih zdravljenja s kvetiapinom. Vrednosti se med dolgotrajnim zdravljenjem nista več spreminjali. Ne glede na trajanje zdravljenja je bila v skoraj vseh primerih po prenehanju zdravljenja s kvetiapinom sprememba celokupnega in prostega T_4 reverzibilna. Manjše znižanje ravni celokupnega T_3 in reverznega T_3 so opazili samo pri večjih odmerkih. Koncentracije tiroksin vezočega globulina (TBG) so bile nespremenjene in na splošno niso kazale, da bi kvetiapin povzročal klinično pomemben hipotiroidizem. Recipročnega povečanja ravni TSH namreč niso opazili.

Za zdravila iz razreda nevroleptikov so značilni naslednji možni neželeni učinki: podaljšanje intervala QT, ventrikularne aritmije – VF, VT (redko), nenadna nerazložljiva smrt, srčni zastoj, aritmije torsade de pointes.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so izkušnje s prevelikim odmerjanjem kvetiapina omejene. Po ocenah so bili prejeti odmerki kvetiapina do 20 g brez smrtnih izidov, bolniki pa so okrevali brez posledic. V izkušnjah iz obdobja trženja zdravila so bili zelo redki primeri prevelikega odmerjanja samega kvetiapina, ki so se končali s smrtjo, komo ali podaljšanjem intervala QT.

Na splošno so se pojavili znaki in simptomi, ki so posledica premočnih znanih farmakoloških učinkov zdravila, na primer zaspanost in sedacija, tahikardija in hipotenzija.

Za kvetiapin ni specifičnega antidota. Pri hudih znakih zastrupitve je treba pomisliti tudi na možnost zaužitja več različnih zdravil. Priporočamo ukrepe intenzivne nege, ki vključujejo postopke za sprostitev in vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti, zagotavljanje ustrezne oksigenacije in ventilacije, ter spremljanje in podpora delovanja srca in ožilja.

Čeprav preprečevanja absorpcije prevelikih odmerkov niso preučevali, sta možna ukrepa tudi izpiranje želodca (po intubaciji, če je bolnik nezavesten) in dajanje aktivnega oglja skupaj z odvajalom.

Dokler bolnik ne okreva, sta potrebna pozorno spremljanje in zdravniški nadzor.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: diazepini, oksazepini in tiazepini.
Oznaka ATC: N 05 AH 04.

Mehanizem delovanja

Kvetiapin je netipični antipsihotik. Kvetiapin in aktivni presnovek *N*-desalkil kvetiapin delujeta na številne nevrotransmitsorske receptorje. Kvetiapin in *N*-desalkil kvetiapin kažeta afiniteto za serotoninske (5HT₂) receptorje v možganih ter dopaminske receptorje D₁ in D₂ v možganih. Ta kombinacija antagonizma receptorjev z večjo selektivnostjo za receptorje 5HT₂ kot za receptorje D₂ naj bi prispevala k antipsihotičnim učinkom kvetiapina in majhni verjetnosti za pojav ekstrapiramidnih simptomov (EPS). Poleg tega ima *N*-desalkil kvetiapin veliko afiniteto za serotoninske receptorje 5HT₁.

Kvetiapin in *N*-desalkil kvetiapin imata tudi veliko afiniteto za histaminergične in adrenergične receptorje α_1 ter manjšo afiniteto za adrenergične receptorje α_2 . Kvetiapin nima pomembne afinitete za holinergične muskarinske ali benzodiazepinske receptorje. Kvetiapin se uporablja v preizkusih za antipsihotično aktivnost, kot je preizkus pogojenega izogibanja. Blokira tudi učinek agonizma dopamina (ocenjeno na podlagi vedenjskega vzorca ali elektro-fiziološko) in poveča koncentracijo presnovkov dopamina, kar je nevrokemična ekspresija blokiranja receptorjev D₂. Ni znano, v kolikšni meri presnovek *N*-desalkil kvetiapin prispeva k farmakološki aktivnosti kvetiapina pri človeku.

Farmakodinamični učinki

V predkliničnih raziskavah, ki napovejo nagnjenost k ekstrapiramidnim simptomom (EPS), so pokazali, da kvetiapin ni kot drugi standardni antipsihotiki in ima netipičen profil. Kvetiapin pri kronični uporabi ne povzroča supersenzitivnosti dopaminskih receptorjev D₂. V odmerkih, ki učinkovito zavirajo dopaminske receptorje D₂, povzroča kvetiapin le šibko katalepsijo. Pri kronični uporabi kvetiapin deluje selektivno na limbični sistem, tako da zavira depolarizacijo v mezolimbičnih, ne pa tudi v nigrostriatnih dopaminergičnih nevronih. Po akutni in kronični uporabi kvetiapin kaže minimalno nagnjenost k distoniji pri opicah vrste Cebus, ki so senzitivirane s haloperidolom ali zdravil še niso prejemale. Rezultati teh raziskav kažejo, da bi morala biti pri kvetiapinu nagnjenost k EPS minimalna, zato so predpostavili, da bi pri zdravilih, pri katerih je nagnjenost k EPS nižja, lahko bila manjša tudi nagnjenost k tardivni diskineziji (glejte poglavje 4.8).

Klinična učinkovitost

Rezultati treh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj pri bolnikih s shizofrenijo, v katerih so uporabili različne odmerke kvetiapina, ne kažejo razlik glede pogostosti EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov med skupino, ki je prejela kvetiapin, in skupino, ki je prejela placebo. V nadzorovanem preskušanju s placebom, kjer so uporabili ustaljene odmerke kvetiapina v območju od 75 do 750 mg dnevno, niso dokazali razlike med pogostostjo EPS in sočasno uporabo antiholinergikov.

V štirih s placebom nadzorovanih preskušanjih, od katerih so v dveh uporabili kvetiapin kot samostojno zdravljenje in v dveh kombinirano zdravljenje z litijem ali kombinacijo natrijevega valproata in valprojske kisline, so ocenjevali odmerke kvetiapina do 800 mg dnevno pri zdravljenju zmerne do hude manije; opazili niso nobenih razlik v pogostosti EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov med skupino, ki je prejela kvetiapin, in skupino, ki je prejela placebo. Pomanjkanje indukcije EPS je značilnost netipičnih antipsihotikov.

V s placebom nadzorovanih raziskavah, v katerih so sodelovali starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco, ni bila pogostost cerebrovaskularnih insultov na 100 bolnikov nič večja v skupini s kvetiapihom kot v skupini s placebom.

V nasprotju z drugimi antipsihotiki kvetiapin ne povzroča stalnega zvišanja ravni prolaktina, kar je značilno za netipične antipsihotike. Ob koncu kliničnega preskušanja, v katerem so bolniki s shizofrenijo prejeli večkratne ustajene odmerke zdravila, niso v priporočenem območju odmerjanja opazili nobenih razlik v koncentracijah prolaktina med kvetiapihom in placebom.

Pri zmanjševanju maničnih simptomov pri bolnikih z zmernimi do hudimi maničnimi epizodami je bil kvetiapin v dveh preskušanjih samostojnega zdravljenja po 3 in 12 tednih učinkovitejši v primerjavi s placebom. Iz dolgotrajnih preskušanj ni podatkov, ki bi pokazali učinkovitost kvetiapina pri preprečevanju poznejših maničnih ali depresivnih obdobj. Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji s kombinacijo natrijevega valproata in valprojske kisline ali litijem pri zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod so omejeni; kombinirano zdravljenje pa so bolniki dobro prenašali. Podatki so pokazali aditivni učinek v tretjem tednu, v drugi raziskavi pa niso dokazali aditivnega učinka v šestem tednu. Podatkov o zdravljenju s kombinacijo zdravil po šestem tednu ni.

Povprečna mediana odmerka kvetiapina v zadnjem tednu pri bolnikih, ki so se na zdravilo odzivali, je bila približno 600 mg dnevno, približno 85 % teh bolnikov pa je bilo v območju odmerkov med 400 in 800 mg dnevno.

Klinična preskušanja so pokazala, da je kvetiapin učinkovit pri uporabi dvakrat dnevno, čeprav je njegov razpolovni čas približno 7 ur. To dodatno podpirajo podatki raziskave s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), kjer so ugotovili, da kvetiapin zaseda receptorje 5HT₂ in D₂ do 12 ur. Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 800 mg dnevno, nista bili ocenjeni.

V slepih kliničnih preskušanjih niso potrdili dolgoročne učinkovitosti kvetiapina pri preprečevanju ponovitev bolezni. V odprtih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo je bil kvetiapin učinkovit pri vzdrževanju kliničnega izboljšanja med nadaljnjim zdravljenjem pri tistih bolnikih, ki so pokazali odziv že na začetno zdravljenje, kar nakazuje dolgoročno učinkovitost.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kvetiapin se po peroralni aplikaciji dobro absorbira in obsežno presnavlja.

Jemanje zdravila s hrano nima pomembnega vpliva na biološko uporabnost kvetiapina. Približno 83 % kvetiapina se veže na beljakovine plazme. Največje množinske koncentracije v ravnotežnem stanju aktivnega presnovka *N*-desalkilketiapiina so 35-odstotne glede na kvetiapin.

Razpolovni čas izločanja kvetiapina je približno 7 ur, *N*-desalkil kvetiapina pa približno 12 ur.

Farmakokinetika kvetiapina in *N*-desalkil kvetiapina je pri odobrenem intervalu odmerkov linearna. Kinetika kvetiapina se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

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

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek, manjši od 30 ml/min/1,73 m²) je povprečni plazemski očistek kvetiapina manjši za približno 25 %, vendar so individualne vrednosti očistkov znotraj območja, ki velja za zdrave osebe. Manj kot 5 % povprečnega množinskega deleža prostega kvetiapina in aktivnega presnovka *N*-desalkil kvetiapina se izloči z urinom.

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih. Po vnosu radioaktivno označenega kvetiapina predstavlja delež osnovne spojine manj kot 5 % v količini nespremenjenega zdravila, ki se izloči z urinom ali blatom. Približno 73 % radioaktivnosti se izloči z urinom, 21 % pa z blatom. Povprečni plazemski očistek kvetiapina je pri bolnikih z okvaro jeter (stabilna alkoholna ciroza) manjši za približno 25 %. Ker se kvetiapin obsežno presnavlja v jetrih, je pri skupini bolnikov z okvaro jeter pričakovati zvišane koncentracije zdravila v plazmi. Pri teh bolnikih je morda potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Raziskave *in vitro* so pokazale, da je encim CYP3A4 glavni encim, odgovoren za presnovo kvetiapina, ki poteka prek citokroma P450. *N*-desalkil kvetiapin nastaja in izloča predvsem preko encima CYP3A4.

In vitro so kvetiapin in več njegovih presnovkov (vključno z *N*-desalkil kvetiapiinom) šibki zaviralci encimov humanega citokroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4, toda samo pri koncentracijah, ki približno 5 do 50 krat presegajo koncentracije v običajnem območju učinkovitih odmerkov, ki je od 300 do 800 mg dnevno. Rezultati raziskav *in vitro* kažejo, da ni verjetno, da bi kvetiapin pri sočasni uporabi z drugimi zdravili klinično pomembno zaviral presnovo drugega zdravila, ki poteka prek citokroma P450. Raziskave na živalih kažejo, da kvetiapin lahko inducira encime citokroma P450, vendar v specifičnih raziskavah medsebojnega delovanja pri bolnikih s psihozo po jemanju kvetiapina niso opazili povečanja aktivnosti citokroma P450.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Iz številnih raziskav *in vitro* in *in vivo* ni dokazov o genotoksičnosti kvetiapina.

Pri laboratorijskih živalih so pri klinično pomembnih ravneh izpostavljenosti kvetiapinu opazili naslednje spremembe, ki pa še niso bile potrjene v dolgoročnih kliničnih raziskavah:

pri podganah so opazili pigmentacijo ščitnice; pri opicah vrste Cynomologus so opazili hipertrofijo folikularnih celic ščitnice, znižanje koncentracije T3 v plazmi, znižanje koncentracije hemoglobina in zmanjšanje števila rdečih in belih krvnih celic; pri psih pa motnost roženice in katarakto.

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

Adenokarcinom mlečnih žlez se je statistično pomembno povečal pri podganjih samicah pri vseh testiranih odmerkih: 0,3-kratnem, 0,9-kratnem in 3,0-kratnem največjem priporočenem odmerku za ljudi pri načinu odmerjanja mg/m². Serumske meritve v enoletni raziskavi toksičnosti so pokazale, da je kvetiapin pri podganjih samcih oziroma samicah povzročil zvišanje srednjih vrednosti prolaktina v serumu (za največ 32-krat oziroma 13-krat). Po kronični uporabi drugih antipsihotikov so ugotovili povečanje neoplazem dojke pri glodavcih in menijo, da jih povzroča prolaktin. Pomen tega povečanega pojavljanja žleznihi tumorjev dojke pri podganah, ki jih povzroča prolaktin, za tveganje pri človeku ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
hidroksipropilceluloza
natrijev karboksimetilškrob (vrste A)
smukec
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga

25 mg

Roza Opadry II 31F34566, ki vsebuje laktozo monohidrat, hipromelozo, titanov dioksid (E171), makrogol 4000, oranžno FCF (E110) in rdeči železov oksid (E172).

100 mg

Rumeno Opadry II 31F32561, ki vsebuje laktozo monohidrat, hipromelozo, titanov dioksid (E171), makrogol 4000 in rumeni železov oksid (E172).

150 mg

Rumeno Opadry II 31F32400, ki vsebuje laktozo monohidrat, hipromelozo, titanov dioksid (E171), makrogol 4000 in rumeni železov oksid (E172).

200 mg

Belo Opadry II OY-L-28900, ki vsebuje laktozo monohidrat, hipromelozo, titanov dioksid (E171) in makrogol 4000.

300 mg

Belo Opadry II OY-L-28900, ki vsebuje laktozo monohidrat, hipromelozo, titanov dioksid (E171) in makrogol 4000.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVdC in aluminijaste folije v kartonski škatlici.

Loquen 25 mg tablete: 6, 20, 30, 50, 60, 90 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Loquen 100 mg tablete: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 ali 240 filmsko obloženih tablet.

Loquen 150 mg tablete: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 ali 240 filmsko obloženih tablet.

Loquen 200 mg tablete: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 ali 240 filmsko obloženih tablet.

Loquen 300 mg tablete: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 ali 240 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pliva Ljubljana d.o.o.

Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana-Črnuče

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

Loquen 25 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1163/08

Loquen 100 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1164/08

Loquen 150 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1165/08

Loquen 200 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1166/08

Loquen 300 mg filmsko obložene tablete: 5363-I-1167/08

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

21.7.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.03.2010