

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg kvetiapina v obliki 28,78 mg kvetiapinijevega fumarata.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg kvetiapina v obliki 115,13 mg kvetiapinijevega fumarata.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg kvetiapina v obliki 172,69 mg kvetiapinijevega fumarata.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg kvetiapina v obliki 230,26 mg kvetiapinijevega fumarata.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg kvetiapina v obliki 345,39 mg kvetiapinijevega fumarata.

Pomožni snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat, natrij.

	tablete po 25 mg	tablete po 100 mg	tablete po 150 mg	tablete po 200 mg	tablete po 300 mg
laktoza	4,28 mg	17,10 mg	25,65 mg	34,20 mg	51,30 mg
natrij	0,35 mg	1,40 mg	2,09 mg	2,78 mg	4,17 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

25 mg tablete: okrogle, blede rdeče, s prirezanim robom.
100 mg tablete: okrogle, rumeno rjave.
150 mg tablete: okrogle, bele, s prirezanim robom.
200 mg tablete: okrogle, bele.
300 mg tablete: ovalne, bele.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kventiax je indicirano za:

- zdravljenje shizofrenije;
- zdravljenje bipolarni motnje:
 - za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji,
 - za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji,
 - za preprečevanje ponavljanja epizod manije ali depresije pri bolnikih z bipolarno motnjo,

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ki so se predhodno odzvali na zdravljenje s kvetiapiinom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Odrasli:

Za zdravljenje shizofrenije

Za zdravljenje shizofrenije je treba zdravilo Kventiax jemati dvakrat na dan. Celokupni dnevni odmerki za prve štiri dni zdravljenja so: 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan). Po četrtem dnevu zdravljenja odmerek titriramo, tako da dosežemo običajno učinkovit odmerek, ki je 300 do 450 mg na dan. Glede na klinično odzivnost na zdravljenje in posameznikovo prenašanje zdravila lahko odmerek prilagajamo v območju od 150 do 750 mg na dan.

Za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji

Za zdravljenje maničnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo je treba zdravilo Kventiax jemati dvakrat na dan. Celokupni dnevni odmerki za prve štiri dni zdravljenja so: 100 mg (1. dan), 200 mg (2. dan), 300 mg (3. dan) in 400 mg (4. dan). Nadaljnje prilagajanje odmerka do 800 mg na dan do 6. dneva mora biti postopno, povečanje odmerka naj ne bo večje kot 200 mg na dan.

Glede na klinično odzivnost na zdravljenje in posameznikovo prenašanje zdravila lahko odmerek prilagajamo v območju od 200 do 800 mg na dan. Običajno učinkovit odmerek je med 400 do 800 mg na dan.

Za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji

Zdravilo Kventiax se jemlje 1x dnevno pred spanjem. Skupni dnevni odmerki prve štiri dni zdravljenja so 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan). Priporočeni dnevni odmerek je 300 mg. V kliničnih raziskavah pri skupini bolnikov, ki so prejeli odmerek 600 mg, niso zaznali dodatne koristi v primerjavi s skupino bolnikov, ki so prejeli odmerek 300 mg (glejte poglavje 5.1). Posameznim bolnikom lahko koristi odmerek 600 mg. Odmereke višje od 300 mg lahko uvede zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bipolarne motnje. Klinične raziskave so pokazale, da lahko pri posameznih bolnikih, če nas skrbi toleranca, razmislimo o znižanju odmerka na minimalno 200 mg.

Za preprečevanje recidiva bipolarne motnje

Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje bipolarne motnje s kvetiapiinom, je priporočljivo za preprečevanje recidivov maničnih, depresivnih ali mešanih epizod pri bipolarni motnji terapijo nadaljevati z enakim odmerkom. Odmerek je mogoče prilagoditi glede na klinični odziv in prenašanje posameznega bolnika v razponu od 300 do 800 mg/dan dvakrat dnevno. Pomembno je, da za vzdrževalno zdravljenje uporabimo najnižji še učinkovit odmerek zdravila.

Starejši bolniki:

Tako kot druge antipsihotike, moramo tudi zdravilo Kventiax pri starejših bolnikih uporabljati previdno, zlasti v začetnem obdobju odmerjanja zdravila. Hitrost povečevanja odmerka mora biti manjša in dnevni terapevtski odmerek nižji kot pri mlajših bolnikih, odvisno od klinične odzivnosti na zdravljenje in posameznikovega prenašanja zdravila. V primerjavi z mlajšimi bolniki je srednji plazemski očistek kvetiapina pri starejših zmanjšan za 30 do 50 %.

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

Pediatrična populacija

PI_Text075332_2	- Updated:	Page 2 of 23
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Okvara ledvic:

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter:

Kvetiapin se obsežno presnovi v jetrih. Pri bolnikih z znano okvaro jeter je zato treba zdravilo Kventiax uporabljati previdno, še posebej v začetnem obdobju zdravljenja. Pri bolnikih z okvaro jeter je treba zdravljenje začeti s 25 mg/dan. Odmerek je mogoče povečevati za 25 do 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, odvisno od bolnikovega individualnega kliničnega odziva in prenašanja.

Način uporabe

Zdravilo Kventiax lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez.

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Pediatrična populacija

Kvetiapina ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni podatkov, ki bi podpirali njegovo uporabo v tej starostni skupini. Klinična preskušanja s kvetiapiinom so pokazala, da so poleg znanih varnostnih značilnosti, ugotovljenih pri odraslih (glejte poglavje 4.8), nekateri neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih pogostejši kot pri odraslih (večji apetit, zvišanje prolaktina v serumu, bruhanje, rinitis in sinkopa), ali pa imajo lahko za otroke in mladostnike drugačne implikacije (ekstrapiramidni simptomi in razdražljivost). Pojavil pa se je tudi neželen učinek, ki pred tem ni bil zabeležen v študijah pri odraslih (zvišan krvni tlak). Pri otrocih in mladostnikih so opazili tudi spremembe v preiskavah delovanja ščitnice.

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

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih zdravljenja shizofrenije, bipolarnе manije in bipolarnе depresije pri otrocih in mladostnikih, je kvetiapiin spremljala večja incidenca ekstrapiramidnih simptomov (EPS) kot placebo (glejte poglavje 4.8).

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija pri bipolarni motnji je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja bolezni. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je potrebno bolnike skrbno nadzirati, vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

lahko poveča.

Poleg tega morajo zdravniki, zaradi znanih dejavnikov tveganja pri zdravljeni bolezni, upoštevati možno tveganje s samomorom povezanih dogodkov po nenadni prekinitvi zdravljenja s kvetiapiinom.

Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje kvetiapin. Poleg tega so te motnje lahko komorbidna stanja hudih obdobjih depresije. Zato je treba pri zdravljenju drugih psihiatričnih motenj upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju hudih obdobjih depresije.

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

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

V kratkotrajnih s placebom kontroliranih kliničnih študijah bolnikov s hudimi obdobji depresije pri bipolarni motnji so ugotovili večje tveganje s samomorom povezanih dogodkov pri mladih odraslih bolnikih (mlajših od 25 let), ki so prejeli kvetiapin (3,0 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (0 %). Populacijska retrospektivna študija kvetiapina za zdravljenje bolnikov s hudo depresivno motnjo je pokazala večje tveganje za samopoškodovanje in samomor med bolniki, starimi od 25 do 64 let, ki v anamnezi niso imeli samopoškodovanja med uporabo kvetiapina z drugimi antidepresivi.

Presnovno tveganje

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

Ekstrapiramidni simptomi

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

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

Zapoznena diskinezija

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

Zaspanost in omotica

PI_Text075332_2	- Updated:	Page 4 of 23
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano 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, ki se jim pojavi zelo huda zaspanost, lahko potrebujejo pogostejše preglede vsaj 2 tedna od pojava zaspanosti, ali dokler se simptomi ne izboljšajo; v poštev lahko pride tudi prekinitiv zdravljenja.

Ortostatska hipotenzija

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

Kvetiapiin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znanimi srčno-žilnimi boleznimi, možgansko-žilnimi boleznimi in drugimi stanji, ki povzročajo nagnjenost k hipotenziji. Če se pojavi ortostatska hipotenzija, pride v poštev zmanjšanje odmerka ali postopnejše titriranje, zlasti pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi.

Sindrom apneje med spanjem

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

Konvulzije

V kontroliranih kliničnih preskušanjih se incidenca konvulzij med prejemniki kvetiapina in placeba ni razlikovala. Podatkov o incidenci konvulzij pri bolnikih z anamnezo konvulzivne motnje ni. Tako kot pri drugih antipsihotičnih zdravilih je priporočljiva previdnost pri zdravljenju bolnikov z anamnezo konvulzij (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. Če se pojavijo znaki nevroleptičnega malignega sindroma, moramo zdravljenje s kvetiapiinom prekiniti in uvesti ustrezne ukrepe.

Serotoninski sindrom

Sočasna uporaba zdravila Kventiax in drugih serotonergičnih zdravil, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepresivi, lahko povzroči serotoninski sindrom, ki lahko ogrozi življenje (glejte poglavje 4.5).

Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotonergičnimi zdravili klinično upravičeno, se priporoča skrbno opazovanje bolnika, zlasti med začetkom zdravljenja in povečanjem odmerka. Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja, avtonomno nestabilnost, živčno-mišične motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

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

Huda nevtropenija in agranulocitoza

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom so poročali o hudi nevtropeniji (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$). Večina primerov hude nevtropenije se je pojavila v nekaj mesecih po začetku zdravljenja s kvetiapiinom. Očitne povezanosti z odmerkom ni bilo. V obdobju po prihodu zdravila na trg so se nekateri primeri končali s smrtjo. Med možnimi dejavniki tveganja za nevtropenijo sta že prisotno

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

manjše število belih krvnih celic in predhodna, z zdravili povzročena nevtropenija. Vendar pa so se nekateri primeri pojavili tudi pri bolnikih brez obstoječih dejavnikov tveganja. Pri bolnikih s številom nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$ je treba uporabo kvetiapina prekiniti. Bolnike je potrebno spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jim kontrolirati število nevtrofilcev (dokler ne preseže $1,5 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 5.1).

Na nevtropenijo je treba pomisliti pri bolnikih, ki imajo okužbo ali zvišano telesno temperaturo, zlasti če nimajo očitnih predispozicijskih dejavnikov; nevtropenijo je treba obravnavati, kot je klinično primerno.

Bolnikom je treba naročiti, da morajo nemudoma obvestiti zdravnika, če se jim kadar koli med zdravljenjem s kvetiapiinom pojavijo znaki ali simptomi, ki bi lahko bili posledica agranulocitoze ali okužbe (npr. zvišana telesna temperatura, šibkost, letargija ali vnetje žrela). Takšnim bolnikom je treba takoj določiti število belih krvnih celic in absolutno število nevtrofilcev, zlasti če nimajo predispozicijskih dejavnikov.

Antiholinergični (muskarinski) učinki

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

Medsebojno delovanje

Glejte 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 zdravljenje s kvetiapiinom uvedemo le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapiinom 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, je bilo opisano povečanje telesne mase. Zato je te bolnike treba kontrolirati in jih voditi, kot je klinično primerno in v skladu z uporabljanimi smernicami za antipsihotike (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Hiperglikemija

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

Lipidi

PI_Text075332_2	- Updated:	Page 6 of 23
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom so opazili porast trigliceridov, LDL in celokupnega holesterola ter znižanje HDL (glejte poglavje 4.8). Spremembe lipidov naj bodo zdravljene, kot je klinično primerno.

Podaljšanje intervala QT

V kliničnih preskušanjih in pri uporabi v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila, kvetiapin ni bil povezan z dolgotrajnim podaljšanjem absolutnih intervalov QT. V obdobju po prihodu zdravila na trg so ugotovili podaljšanje intervala QT pri terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 4.8) in pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Kot pri drugih antipsihotikih, je tudi pri kvetiapiinu potrebna pozornost pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi ali družinsko anamnezo podaljšane intervala QT. Obenem je potrebna previdnost, če kvetiapin predpišete skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT ali z drugimi nevroleptiki, posebej pri starejših, pri bolnikih s prirojenim sindromom podaljšane intervala QT ter pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, srčno hipertrofijo, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Kardiomiopatija in miokarditis

V kliničnih preskušanjih in med obdobjem po prihodu zdravila na trg so poročali o kardiomiopatiji in miokarditisu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s sumom na kardiomiopatijo ali miokarditis je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s kvetiapiinom.

Hudi kožni neželeni učinki

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

Odtegnitev

Akutni odtegnitveni simptomi kot so nespečnost, slabost, glavobol, diareja, bruhanje, omotica in razdražljivost so bili opisani po takojšnjem prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom. Priporočeno je postopno, najmanj eno ali dvo tedensko, prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

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

V randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanjih so v populaciji dementnih bolnikov ob uporabi nekaterih atipičnih antipsihotikov, zabeležili približno 3-kratno povečanje tveganja za možgansko-žilne neželene učinke. Mehanizem tega povečanja ni znan. Večjega tveganja ni mogoče izključiti za ostale antipsihotike in ostalo populacijo bolnikov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap je treba kvetiapin uporabljati previdno.

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

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Starejši bolniki s Parkinsonovo boleznijo (PB)/parkinsonizmom

Populacijska retrospektivna študija kvetiapina za zdravljenje bolnikov s hudo depresivno motnjo je pokazala večje tveganje za smrt med uporabo kvetiapina pri bolnikih, starejših od 65 let. Te povezave ni bilo, če v analizo niso bili vključeni bolniki s PB. Pri predpisovanju kvetiapina starejšim bolnikom s PB je potrebna previdnost.

Disfagija

Med uporabo kvetiapina je bila zabeležena disfagija (glejte poglavje 4.8). Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z večjim tveganjem za aspiracijsko pljučnico.

Zaprto in zapora črevesa

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

Venska tromboembolija (VTE)

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o primerih venske tromboembolije. Ker so pri bolnikih zdravljenih z antipsihotiki pogosto prisotni dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo, je potrebno opredeliti vse dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo pred in med zdravljenjem s kvetiapinom, izvedejo pa naj se ustrezni preventivni ukrepi.

Pankreatitis

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

Nepravilna uporaba in zloraba

Opisani so bili primeri nepravilne uporabe in zlorabe. Pri predpisovanju kvetiapina bolnikom z anamnezo zlorabe alkohola ali zdravil je lahko potrebna previdnost.

Dodatne informacije

Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z valproatom ali litijem pri zdravljenju akutnih epizod zmerne do hude manije so omejeni; kombinirano zdravljenje pa so bolniki dobro prenašali (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatki so v 3. tednu pokazali aditivni učinek.

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

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

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 kombinaciji z drugimi zdravili s centralnim delovanjem in pitjem alkohola.

Kvetaipin je treba uporabljati previdno v kombinaciji s serotoninergičnimi zdravili, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepresivi, saj obstaja večje tveganje serotoninškega sindroma, ki lahko ogrozi življenje (glejte poglavje 4.4).

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

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je encim, ki je primarno odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. V študijah interakcij na zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba kvetiapina (odmerek 25 mg) s ketokonazolom, zaviralcem CYP3A4, povzročila 5- do 8-kratni porast AUC kvetiapina. Sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP3A4 je zato kontraindicirana. Prav tako med zdravljenjem s kvetiapiinom ni priporočljivo piti grenivkinega soka.

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 kvetiapiinu (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 s kvetiapiinom.

Sočasno zdravljenje s kvetiapiinom in fenitoinom (induktor mikrosomalnih encimov) povzroči izrazito povečanje očistka kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, se zdravljenje s kvetiapiinom lahko začne le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapiinom 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 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 ne spremeni v znatni meri.

Pri sočasnem jemanju kvetiapina z antipsihotikom risperidonom ali haloperidolom se farmakokinetika kvetiapina ne spremeni v znatni meri. Pri sočasni uporabi kvetiapina in tioridazina se poveča očistek kvetiapina za približno 70 %.

Pri sočasnem jemanju kvetiapina s cimetidinom se farmakokinetika kvetiapina ne spremeni.

Farmakokinetika litija se pri sočasnem jemanju s kvetiapiinom ne spremeni.

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

Sočasno jemanje natrijevega valproata in kvetiapina ne spremeni njune farmakokinetike v klinično pomembnem obsegu. Retrospektivna študija otrok in mladostnikov, ki so prejeli valproat, kvetiapiin ali oba, je ugotovila večjo incidenco levkopenije in nevtropenije v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje, kot v skupinah, ki sta prejela monoterapijo.

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

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Prvo trimesečje

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

Tretje trimesečje

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

Dojenje

Na podlagi zelo omejenih podatkov iz objavljenih poročil o izločanju kvetiapina v materino mleko pri človeku kaže, da je izločanje kvetiapina v terapevtskih odmerkih nekonsistentno. Zaradi pomanjkanja zanesljivih podatkov se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Kventiax, upošteva se koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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 strojev, dokler ni znana njihova individualna dovzetnost za ta učinek.

4.8 Neželeni učinki

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

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

Preglednica 1 Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem s kvetiapinom

PI_Text075332_2	- Updated:	Page 10 of 23
JAZMP-WS/029_(WS/298)-12.03.2025		

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena 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 $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinki
Pogostnost	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
Zelo pogosti	znižan hemoglobin ²²
Pogosti	levkopenija ^{1,28} , zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje števila eozinofilcev ²⁷
Občasni	trombocitopenija, anemija, zmanjšanje števila trombocitov ¹³ , nevtropenija ¹
Redki	agranulocitoza ²⁶
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Občasni	preobčutljivost (vključno s kožnimi alergijskimi reakcijami)
Zelo redki	anafilačni reakcija ⁵
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	
Pogosti	hiperprolaktinemija ¹⁵ , zmanjšanje celotnega T ₄ ²⁴ , zmanjšanje prostega T ₄ ²⁴ , zmanjšanje celotnega T ₃ ²⁴ , povečanje TSH ²⁴
Občasni	zmanjšanje prostega T ₃ ²⁴ , hipotiroidizem ²¹
Zelo redki	neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
Zelo pogosti	povečanje koncentracije serumskih trigliceridov ^{10,30} , povečanje koncentracije skupnega holesterola (predvsem holesterola LDL) ^{11,30} , zmanjšanje koncentracije holesterola HDL ^{17,30} , povečanje telesne mase ^{8,30}
Pogosti	povečan apetit, povečanje glukoze v krvi do hiperglikemičnega nivoja ^{6,30}
Občasni	hiponatriemija ¹⁹ , sladkorna bolezen ^{1,5,6} , poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni
Redki	metabolni sindrom ²⁹
<i>Psihiatrične motnje</i>	
Pogosti	nenavadne sanje in nočne more, samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje ²⁰
Redki	somnambulizem in podobne reakcije, npr. govorjenje med spanjem ali s spanjem povezana motnja hranjenja
<i>Bolezni živčevja</i>	
Zelo pogosti	omotica ^{4,16} , glavobol, zaspanost ^{2,16} , ekstrapiramidni simptomi ^{1,21}
Pogosti	dizartrija
Občasni	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, zapoznela (tardivna) diskinezija ^{1,5} , sinkopa ^{4,16} , stanje zmedenosti
<i>Srčne bolezni</i>	
Pogosti	tahikardija ⁴ , palpitacije ²³
Občasni	podaljšanje intervala QT ^{1,12,18} , bradikardija ³²
Neznana pogostnost	kardiomiopatija, miokarditis
<i>Očesne bolezni</i>	

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Organski sistem	Neželeni učinki
Pogostnost	
Pogosti	zamegljen vid
<i>Žilne bolezni</i>	
Pogosti	ortostatska hipotenzija ^{4,16}
Redki	venska tromboembolija ¹
Neznana pogostnost	možganska kap ³³
<i>Bolezni dihal, prsne koša in mediastinalnega prostora</i>	
Pogosti	dispneja ²³
Občasni	rinitis
<i>Bolezni prebavil</i>	
Zelo pogosti	suha usta
Pogosti	dispepsija, zaprtost, bruhanje ²⁵
Občasni	disfagija ⁷
Redki	pankreatitis ¹ , zapora črevesa/ileus
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Pogosti	povečane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) v serumu ³ , povečane vrednosti γ -GT ³
Občasni	povečane vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) v serumu
Redki	zlatenica ⁵ , hepatitis
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Zelo redki	angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵
Neznana pogostnost	toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem, akutna generalizirana eksematozna pustuloza (AGEP), kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS), kožni vaskulitis
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Zelo redki	rabdomioliza
<i>Bolezni sečil</i>	
Občasni	zastoj urina
<i>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</i>	
Neznana pogostnost	odtegnitveni sindrom novorojenčkov ³¹
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
Občasni	spolna disfunkcija
Redki	priapizem, galaktoreja, oteklost dojk, menstruacijske motnje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Zelo pogosti	odtegnitveni (prekinitveni) simptomi ^{1,9}
Pogosti	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija
Redki	nevroleptični maligni sindrom ¹ , hipotermija
<i>Preiskave</i>	
Redki	povečane vrednosti kreatin fosfokinaze ¹⁴

(1) Glejte poglavje 4.4.

(2) Pojavi se lahko zaspanost, ponavadi v prvih dveh tednih zdravljenja, ki med nadaljnjo uporabo kvetiapina praviloma mine.

(3) Pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali kvetiapin, so opazili asimptomatsko zvišanje (premik od običajnega do > 3X ULN kadarkoli) serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama-GT. Ta zvišanja so bila med nadaljevanjem zdravljenja s kvetiapihom ponavadi reverzibilna.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- (4) Tako kot druga antipsihotična zdravila, ki delujejo tudi kot blokatorji adrenergičnih receptorjev alfa₁, tudi kvetiapin pogosto povzroči ortostatsko hipotenzijo, ki je povezana z omotico, tahikardijo in pri nekaterih bolnikih s sinkopo. To se še zlasti dogaja v začetnem obdobju titriranja odmerka (glejte poglavje 4.4).
- (5) Izračuni pogostnosti teh neželenih učinkov zajemajo le podatke pridobljene po prihodu kvetiapina (v obliki s takojšnjim sproščanjem) na trg.
- (6) Glukoza v krvi na tešče ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ali glukoza v krvi, ki ni izmerjena na tešče, ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) vsaj enkrat.
- (7) Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so zabeležili samo v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.
- (8) Na podlagi >7 % povečanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. Pojavi se pretežno v prvih tednih zdravljenja pri odraslih.
- (9) V akutnem, s placebom kontroliranim preskušanju (monoterapija), kateri je ocenjeval odtegnitvene simptome, so opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, slabost, glavobol, diareje, bruhanje, omotico in razdražljivost. Incidenca simptomov se je signifikantno zmanjšala po enem tednu po odtegnitvi.
- (10) Trigliceridi ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru.
- (11) Holesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru. Povečanje LDL holesterola ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) je bilo opisano v zelo pogostih primerih. Povprečna sprememba pri bolnikih, ki imajo to povečanje je bila 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Glejte besedilo spodaj.
- (13) Število trombocitov ob enkratni priložnosti $\leq 100 \times 10^9/L$.
- (14) Na podlagi poročil o neželenih učinkih v kliničnih raziskavah. Zvišanje krvnih vrednosti kreatin - fosfokinaze, ki ni povezana z malignim nevroleptičnim sindromom.
- (15) Koncentracija prolaktina (bolniki v starosti ≥ 18 let): > 20 $\mu\text{g/l}$ moški (> 869.56 pmol/L), > 30 $\mu\text{g/l}$ (> 1304.34 pmol/L) ženske ob kateremkoli času.
- (16) Lahko povzroči padce.
- (17) Holesterol HDL: < 40 mg/dl (1.025 mmol/l) moški; < 50 mg/dl (1.282 mmol/l) ženske kadarkoli.
- (18) Pojav bolnikov, ki imajo spremembo QTc iz < 450 msek na ≥ 450 msek z ≥ 30 msek povečanjem. V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih s kvetiapinom je bila povprečna sprememba in pojav bolnikov, ki imajo klinično signifikantno spremembo QTc, podobna med placebom in kvetiapinom
- (19) Vsaj en krat premik iz > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l.
- (20) Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s kvetiapinom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno vedenje (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
- (21) Glejte poglavje 5.1
- (22) Znižanje hemoglobina na ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) pri moških in ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) pri ženskah se je vsaj enkrat pojavilo pri 11% bolnikov, ki so prejeli kvetiapin v vseh preskušanjih vključno z odprtimi deli preizkušanj. Pri teh bolnikih, je bilo povprečno največje znižanje hemoglobina kadarkoli -1,50 g/dl.
- (23) To je bilo pogosto opisano v okoliščinah s tahikardijo, omotico, ortostatsko hipotenzijo in/ali osnovno boleznijo srca oz. dihal.
- (24) Na podlagi sprememb od normalne izhodiščne do potencialno klinično pomembne vrednosti kadarkoli po izhodišču v vseh preskušanjih. Spremembe celotnega T₄, prostega T₄, celotnega T₃ in prostega T₃ so opredeljene kot $< 0,8$ -kratna spodnja normalna meja (pmol/l) in sprememba TSH kot > 5 mIU/l kadarkoli.
- (25) Na podlagi večje pogostnosti bruhanja med starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let).
- (26) Na podlagi spremembe števila nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ izhodiščno na $< 0,5 \times 10^9/l$ kadar koli med zdravljenjem in na podlagi bolnikov s hudo nevtropenijo ($< 0,5 \times 10^9/L$) in okužbo tekom vseh kliničnih raziskav s kvetiapinom (glejte poglavje 4.4).
- (27) Na podlagi odklonov od normalnih izhodiščnih vrednosti do potencialno klinično pomembnih vrednosti kadarkoli v kliničnih raziskavah. Premiki so opredeljeni kot zvišanje števila eozinofilcev kadarkoli $> 1 \times 10^9$ celic/l.
- (28) Na podlagi odklonov od normalnih izhodiščnih vrednosti do potencialno klinično pomembnih vrednost kadarkoli v kliničnih raziskavah. Premiki so opredeljeni kot $\leq 3 \times 10^9$ celic/l kadarkoli.
- (29) Na podlagi poročil o neželenih učinkih metabolnega sindroma iz vseh kliničnih raziskav s kvetiapinom.
- (30) V kliničnih raziskavah so pri nekaterih bolnikih opazili poslabšanje več kot enega od metabolnih dejavnikov – telesne mase, glukoze v krvi in lipidov (glejte poglavje 4.4).
- (31) Glejte poglavje 4.6.
- (32) Lahko se pojavi ob uvedbi zdravljenja ali kmalu po njej in jo lahko spremljata hipotenzija in/ali sinkopa. Pogostnost temelji na zabeleženih neželenih učinkih bradikardije in povezanih dogodkov v vseh kliničnih

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

preskušanjih s kvetiapiinom.

(33) Na podlagi ene retrospektivne nerandomizirane epidemiološke študije.

Primeri podaljšanja intervala QT, ventrikularne aritmije, nenadne nepojasnjene smrti, srčnega zastoja in "torsades de pointes" so bili poročani pri uporabi nevroleptikov in se vrednotijo kot razredni učinek.

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

Pediatrična populacija

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

Preglednica 2 Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih, povezani z zdravljenjem s kvetiapiinom in ki se pojavljajo z večjo pogostnostjo kot pri odraslih ali pri odraslih niso bili ugotovljeni

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena 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 $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistem	Neželeni učinki
Pogostnost	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	
Zelo pogosti	zvišanje prolaktina ¹
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
Zelo pogosti	povečan apetit
<i>Bolezni živčevja</i>	
Zelo pogosti	ekstrapiramidni simptomi ^{3,4}
Pogosti	sinkopa
<i>Žilne bolezni</i>	
Zelo pogosti	zvišanje krvnega tlaka ²
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
Pogosti	rinitis
<i>Bolezni prebavil</i>	
Zelo pogosti	bruhanje
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Pogosti	razdražljivost ³

1. Koncentracija prolaktina (bolniki, stari < 18 let): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) moški, $> 26 \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428 \text{ pmol/l}$) ženske kadarkoli. Pri manj kot 1 % bolnikov se je koncentracija prolaktina zvišala na $> 100 \mu\text{g/l}$.
2. Na podlagi sprememb nad klinično pomembnimi pragi (prirejeno po merilih National Institutes of Health) ali zvišanja sistoličnega tlaka $> 20 \text{ mmHg}$ ali diastoličnega tlaka $> 10 \text{ mmHg}$ kadarkoli v dveh akutnih (3- do 6-tedenskih) s placebom kontroliranih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih.
3. Opomba: Pogostnost se ujema z ugotovljeno pri odraslih, toda pri otrocih in mladostnikih ima lahko drugačne klinične posledice kot pri odraslih.
4. Glejte poglavje 5.1.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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

Preveliko odmerjanje lahko vodi do podaljšanja intervala QT, konvulzij, statusa epilepticusa, rabdmiolize, depresije dihanja, zastoja urina, zmedenosti, delirija in/ali agitiranosti, kome in smrti. Učinki prevelikega odmerjanja lahko bolj ogrožajo bolnike z obstoječo hudo srčno-žilno boleznijo (glejte poglavje 4.4, ortostatska hipotenzija).

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

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

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

Čeprav možnosti preprečevanja absorpcije prevelikih odmerkov niso preučevali, lahko razmislimo tudi o možnosti uporabe praznjenja želodca pri hudih zastrupitvah in ga izvesti, če je mogoče, v eni uri po zaužitju. Lahko razmislimo tudi o uporabi aktivnega oglja.

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

PI_Text075332_2	- Updated:	Page 15 of 23
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Farmakoterapevtska skupina: psiholeptiki, diazepini, oksazepini, tiazepini in oksepini, oznaka ATC: N05AH04.

Mehanizem delovanja:

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin in norkvetiapin, njegov aktivni presnovek v človeški plazmi, delujeta na širok spekter nevrotansmitterskih receptorjev. Kvetiapin in norkvetiapin imata afiniteto za možganske receptorje za serotonin (5HT₂) in dopamin (D₁ in D₂). Domnevno ta kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje in večja selektivnost za receptorje 5HT₂ v primerjavi z receptorji D₂ prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim kvetiapina in majhni nagnjenosti k ekstrapiramidnim neželenim učinkom (EPU) v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Kvetiapin in norkvetiapin nimata upoštevanja vredne afinitete za benzodiazepinske receptorje, imata pa veliko afiniteto za histaminergične receptorje in adrenergične receptorje alfa 1 ter zmerno afiniteto za adrenergične receptorje alfa 2. Kvetiapin ima tudi majhno afiniteto za muskarinske receptorje ali je sploh nima, norkvetiapin pa ima zmerno do veliko afiniteto za več muskarinskih receptorjev kar lahko pojasni antiholinergične (muskarinske) učinke. K terapevski antidepresivni učinkovitosti kvetiapina lahko prispeva norkvetiapin z zavrtjem NET in delnim agonističnim delovanjem na mestih 5HT_{1A}.

Farmakodinamični učinki

Kvetiapin je učinkovit v testih antipsihotičnega delovanja, npr. pogojevanem izogibanju. Blokira tudi delovanje agonistov dopamina (merjeno vedenjsko ali elektrofiziološko) in zvišuje koncentracijo presnovkov dopamina, ki so nevrokemični kazalci blokade receptorjev D₂.

V predkliničnih testih, ki napovedujejo EPU (ekstrapiramidne neželene učinke), se kvetiapin razlikuje od tipičnih antipsihotikov in ima atipičen profil. Kvetiapin po kronični uporabi ne povzroči supersenzitivnosti dopaminskih receptorjev D₂. Ob odmerkih, ki učinkovito blokirajo dopaminske receptorje D₂, povzroči kvetiapin le šibko katepsijo. Kvetiapin je selektiven za limbični sistem; to se kaže po kronični uporabi z depolarizacijsko blokado mezolimbičnih, ne pa nigrostriatnih nevronov, ki vsebujejo dopamin. Pri opicah vrste Cebus, senzibiliziranih s haloperidolom ali tistih, ki zdravila še niso prejemale, kaže kvetiapin po akutni in kronični uporabi minimalno nagnjenost k distoniji (glejte poglavje 4.8).

Klinična učinkovitost:

Shizofrenija

Rezultati treh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj pri bolnikih s shizofrenijo pri različnih odmerkih kvetiapina ne kažejo na razlike glede pogostnosti EPU ali sočasne uporabe antiholinergikov med skupino, ki je prejela kvetiapin, in skupino, ki je prejela placebo. V nadzorovanem preskušanju s placebom z ustaljenimi odmerki kvetiapina v območju od 75 do 750 mg/dan niso dokazali povečanja EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov. Dolgoročna učinkovitost kvetiapina za preprečevanje recidivov shizofrenije ni preverjena v slepih kliničnih preskušanjih. V odprtih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo je kvetiapin pri bolnikih, ki so se uvodoma odzvali na zdravljenje, učinkovito ohranil klinično izboljšanje med nadaljevanjem zdravljenja, kar nakazuje določeno dolgoročno učinkovitost.

Bipolarna motnja

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

Pri zmanjševanju maničnih simptomov pri bolnikih z zmernimi do hudimi maničnimi epizodami po 3 in 12 tednih je bil kvetiapin v dveh preskušanjih samostojnega zdravljenja učinkovitejši v primerjavi s

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

placebom. Ni podatkov iz dolgotrajnih študij, ki bi pokazali učinkovitost kvetiapina pri preprečevanju poznejših maničnih ali depresivnih epizod. Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z valproatom ali litijem pri zdravljenju akutnih zmernih do hudih maničnih epizod po 3 in 6 tednih so omejeni; kombinirano zdravljenje pa so bolniki dobro prenašali. Podatki so v 3. tednu pokazali aditivni učinek. V drugi študiji pa v 6. tednu aditivnega učinka niso dokazali.

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

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

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

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

V 6-tedenski randomizirani študiji litija in kvetiapina s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapienom s podaljšanim sproščanjem, pri odraslih bolnikih z akutno manijo, je bila razlika v povprečnem izboljšanju po lestvici YMRS med skupino z dodatkom litija in skupino z dodatkom placeba 2,8 točke, razlika v odstotku odzivnih bolnikov (odzivnost je bila opredeljena kot 50 % izboljšanje v primerjavi z izhodiščnim YMRS) pa je bila 11 % (79 % v skupini z dodatkom litija in 68 % v skupini z dodatkom placeba).

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

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

Klinična varnost

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji je

PI_Text075332_2	- Updated:	Page 17 of 23
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih študijah s stalnim odmerkom (od 50 do 800 mg/dan), ki so trajale od 3 do 8 tednov, se je prejemnikom kvetiapina telesna masa v povprečju povečala od 0,8 kg z dnevnim odmerkom 50 mg do 1,4 kg z dnevnim odmerkom 600 mg (z manjšim povečanjem z dnevnim odmerkom 800 mg); pri prejemnikih placeba je bilo to povečanje 0,2 kg. Odstotek bolnikov, ki so prejeli kvetiapin in se jim je telesna masa povečala za $\geq 7\%$, je segal od 5,3 % z dnevnim odmerkom 50 mg do 15,5 % z dnevnim odmerkom 400 mg (z manjšim povečanjem z dnevnima odmerkoma 600 mg in 800 mg); pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo to povečanje 3,7 %. 6-tedenska randomizirana študija litija in kvetiapina s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem pri odraslih bolnikih z akutno manijo je pokazala več neželenih učinkov s kombinacijo kvetiapina s podaljšanim sproščanjem in litija (63 % v primerjavi z 48 % s kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem v kombinaciji s placebom). Rezultati o varnosti so pokazali večjo incidenco ekstrapiramidnih simptomov v skupini z dodatkom litija (16,8 %) kot v skupini z dodatkom placeba (6,6 %); večinoma je šlo za tremor - opažali so ga pri 15,6 % bolnikov v skupini z dodatkom litija in pri 4,9 % bolnikov v skupini z dodatkom placeba. Incidenca zaspanosti je bila večja v skupini, ki je prejela kvetiapin s podaljšanim sproščanjem z dodatkom litija (12,7 %) kot v skupini, ki je prejela kvetiapins podaljšanim sproščanjem z dodatkom placeba (5,5 %). Poleg tega je bil ob koncu zdravljenja delež povečanja telesne mase ($\geq 7\%$) v skupini z dodatkom litija večji (8,0 %) kot v skupini z dodatkom placeba (4,7 %).

Dolgotrajnejša preskušanja za preprečevanje ponovitev so imela odprto obdobje (ki je trajalo od 4 do 36 tednov); med odprtim obdobjem so bolniki prejeli kvetiapin, sledilo pa je randomizirano obdobje odtegnitve, med katerim so bolnike randomizirali na kvetiapin ali placebo. Pri bolnikih, randomiziranih na kvetiapin, je bilo povprečno povečanje telesne mase med odprtim obdobjem 2,56 kg, do 48. tedna randomiziranega obdobja pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 3,22 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja. Pri bolnikih, randomiziranih na placebo, je bilo povprečno povečanje telesne mase med odprtim obdobjem 2,39 kg, do 48. tedna randomiziranega obdobja pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 0,89 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja.

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

V vseh kratkotrajnih preskušanjih monoterapije, kontroliranih s placebom, pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ je bila incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$ pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom 1,9 % in 1,5 % pri bolnikih, ki so dobivali 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 (s placebom kontroliranih, odprtih in s primerjalno

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

učinkovino) pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ je bila incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$ med prejemniki kvetiapina, ki so imeli izhodiščno število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % in na $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21 % pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin.

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 T₃ ali T₄ in TSH je bila v teh preskušanih majhna in opažene spremembe koncentracije ščitničnih hormonov niso bile povezane s klinično simptomatskim hipotiroidizmom.

Znižanje celotnega in prostega T₄ je bilo največje v prvih šestih tednih zdravljenja s kvetiapiinom. Med dolgotrajnim zdravljenjem ni prišlo do dodatnega znižanja. V približno 2/3 vseh primerov je učinek na celotni in prosti T₄ po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom izginil, ne glede na trajanje zdravljenja.

Katarakte/zamotnitev očesne leče

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

Pediatrična populacija

Klinična učinkovitost

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

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

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

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

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

Klinična varnost

V kratkotrajnih pediatričnih preskušanjih s kvetiapiinom, opisanih zgoraj, so bili deleži

PI_Text075332_2	- Updated:	Page 19 of 23
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Dolgoročna varnost

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kvetiapin se po peroralni uporabi dobro absorbira in obsežno presnavlja. Jemanje zdravila s hrano na biološko uporabnost kvetiapina nima pomembnega vpliva. Koncentracija v ravnotežnem stanju aktivnega metabolita norkvetiapina je 35 % delež koncentracije opažene pri kvetiapinu. Farmakokinetika kvetiapina in norkvetiapina je v odobrenem razponu odmerkov linearna.

Porazdelitev

Približno 83% kvetiapina se veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Kvetiapin se obsežno presnovi v jetrih. Po uporabi radioaktivno označenega kvetiapina predstavlja matična spojina manj kot 5 % nespremenjene snovi v urinu ali blatu. Raziskave *in vitro* kažejo, da je CYP3A4 glavni encim, odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. Norkvetiapin v prvi vrsti nastaja in se odstranjuje s CYP3A4.

Približno 73 % radioaktivnosti se izloči v urinu in 21 % v blatu.

Kvetiapin in več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapinom) *in vitro* rahlo zavirajo delovanje encimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4 humanega citokroma P450. *In vitro* je zavrtje CYP opazno le v koncentracijah, ki so približno 5- do 50-krat višje od koncentracij pri človeku, če je zdravilo uporabljeno v odmerkih od 300 do 800 mg/dan. Na podlagi teh rezultatov *in vitro* ni verjetno, da bi sočasna uporaba kvetiapina z drugimi zdravili klinično pomembno zavrla presnovo drugih zdravil s citokromom P450. Študije na živalih kažejo, da lahko kvetiapin inducira encime citokroma P450. Toda v specifični študiji medsebojnega delovanja pri psihotičnih bolnikih po uporabi kvetiapina niso ugotovili večje aktivnosti citokroma P450.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja kvetiapina in norkvetiapina je približno 7 oziroma 12 ur.

Povprečni molarni delež odmerka prostega kvetiapina in norkvetiapina, aktivnega presnovka v

PI_Text075332_2	- Updated:	Page 20 of 23
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

človeški plazmi, je < 5 % izločen v urinu.

Posebne skupine bolnikov

Spol

Kinetika kvetiapina se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

Starejši

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Pediatrična populacija

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
povidon (E1201)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol
rumeni železov oksid (E172) – samo v 25 mg in 100 mg tabletah
rdeči železov oksid (E172) – samo v 25 mg tabletah.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/Al-folija): 60 filmsko obloženih tablet (6 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/07/00858/001-005

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. 5. 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 6. 8. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 3. 2025