

1 IME ZDRAVILA

Kvetiapin Accord 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 50 mg tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 50 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: 140,925 mg laktoze monohidrat na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete breskove barve z vtisnjenim napisom "Q50" na eni strani in brez vtisnjene napisa na drugi strani.

Opomba: Premer tablete je 11,2 mm ± 0,2 mm.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kvetiapin Accord tablete s podaljšanim sproščanjem 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 ponovnega pojava maničnih ali depresivnih epizod pri bolnikih z bipolarno motnjo, ki so se predhodno odzvali na zdravljenje s kvetiapiinom.
- Dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bolnikih z veliko depresivno motnjo (MDD – *Major Depressive Disorder*), ki imajo suboptimalni odziv na monoterapijo z antidepressivi (glejte poglavje 5.1). Pred začetkom zdravljenja mora zdravnik upoštevati profil varnosti zdravila Kvetiapin Accord tablete s podaljšanim sproščanjem (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Režimi odmerjanja se za vsako indikacijo razlikujejo. Zato je treba zagotoviti, da bolnik prejme jasne informacije o ustreznem odmerku za svojo bolezen.

Odrasli

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

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

Za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji

Zdravilo Kvetiapin Accord tablete s podaljšanim sproščanjem dajemo enkrat na dan, pred spanjem. Dnevni odmerek za prve štiri dni zdravljenja je 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan). Priporočeni dnevni odmerek je 300 mg. V kliničnih preskušanjih niso opazili dodatne koristi v skupini s 600 mg v primerjavi s skupino s 300 mg (glejte poglavje 5.1). Posameznim bolnikom lahko koristi odmerek 600 mg. Odmerke, večje od 300 mg, mora uvesti zdravnik z izkušnjami v zdravljenju bipolarne motnje. Klinična preskušanja so pokazala, da lahko pri posameznih bolnikih, če nas skrbi toleranca, razmislimo o zmanšanju odmerka na minimalni odmerek 200 mg.

Preprečevanje ponovitve pri bipolarni motnji

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

Dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bolnikih z veliko depresivno motnjo (MDD)

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

Prehod z zdravila Kvetiapin Accord tablete s takojšnjim sproščanjem

Za lažje odmerjanje lahko bolniki, ki se trenutno zdravijo z ločenima odmerkoma zdravila Kvetiapin Accord tablet s takojšnjim sproščanjem, začnejo uporabljati zdravilo Kvetiapin Accord tablete s podaljšanim sproščanjem z enakim skupnim dnevnim odmerkom, ki se vzame enkrat na dan. Morda bo treba odmerek prilagoditi posameznemu bolniku.

Starejši bolniki

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

Pri starejših bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami pri veliki depresivni motnji (MDD) je treba odmerjanje začeti s 50 mg/dan 1. do 3. dan, nato pa povečati na 100 mg/dan na 4. dan in 150 mg/dan na 8. dan. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek, začenši s 50 mg/dan. Na podlagi ocene posameznega bolnika in če je potrebno, se lahko odmerek poveča na 300 mg/dan šele 22. dan zdravljenja in ne prej.

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

Pediatrična populacija

Zdravilo Kvetiapin Accord tablete s podaljšanim sproščanjem ni priporočljivo za uporabo pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let, ker ni podatkov, ki bi podprli uporabo v tej starostni skupini. Dokazi iz kliničnih preskušanj, s tabletami s kvetiapihom, primerjanih s placebom, so predstavljeni v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2.

Ledvična okvara:

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.

Jetrna okvara:

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

Način uporabe

Zdravilo Kvetiapin Accord tablete s podaljšanim sproščanjem je treba vzeti enkrat na dan brez hrane. Tablete je treba pogoltniti cele in jih ni dovoljeno deliti, žvečiti ali drobiti.

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker ima zdravilo Kvetiapin Accord tablete s podaljšanim sproščanjem več indikacij, je treba oceniti varnostni profil ob upoštevanju diagnoze posameznega bolnika in odmerka, ki ga prejema.

Dolgoročne učinkovitosti in varnosti zdravila pri bolnikih z veliko depresivno motnjo, ki so prejeli kvetiapin kot dodatno zdravljenje, niso ocenili, ocenili pa so dolgoročno učinkovitost in varnost pri odraslih bolnikih, ki so kvetiapin prejeli v obliki monoterapije (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Kvetiapina ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let, ker ni podatkov, ki bi podprli uporabo v tej starostni skupini. Klinična preskušanja s kvetiapihom so pokazala, da se poleg znanega varnostnega profila, ugotovljenega pri odraslih (glejte poglavje 4.8), nekateri neželeni učinki pogosteje pojavljajo pri otrocih in mladostnikih v primerjavi z odraslimi (povečan apetit, zvišanje vrednosti prolaktina v serumu, bruhanje, rinitis in sinkopa) ali imajo drugačen vpliv na otroke in mladostnike (ekstrapiramidni simptomi in razdražljivost), ugotovili pa so tudi enega, ki ga pri študijah pri odraslih še niso opazili (povišan krvni tlak). Pri otrocih in mladostnikih so opazili tudi spremembe v testih delovanja ščitnice.

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

V kliničnih, s placebom primerjanih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih je bil kvetiapin povezan z večjo incidenco ekstrapiramidnih simptomov (EPS - *extrapyramidal symptoms*) kot placebo pri bolnikih, zdravljenih za shizofrenijo, bipolarno manijo in bipolarno depresijo (glejte poglavje 4.8).

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

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

Poleg tega morajo zdravniki pomisliti tudi na možno tveganje, da pride do s samomorom povezanih dogodkov po nenadni ukinitvi zdravljenja z zdravilom Kvetiapin Accord tablete s podaljšanim sproščanjem zaradi znanih dejavnikov tveganja bolezni, za katero se bolnik zdravi.

Tudi druge psihiatrične bolezni, za katere se predpisuje kvetiapin, so lahko povezane s povečanim tveganjem za s samomorom povezane dogodke. Te bolezni so lahko prisotne tudi hkrati z velikimi depresivnimi epizodami. Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo za drugimi psihiatričnimi motnjami, upoštevati enake previdnostne ukrepe, kot pri zdravljenju bolnikov z velikimi depresivnimi epizodami.

Znano je, da je tveganje za samomorilne misli ali poskuse samomora pri bolnikih z anamnezo s samomorom povezanih dogodkov, in pri bolnikih, ki izkazujejo samomorilno mišljenje že pred začetkom zdravljenja, večje, zato jih je treba med zdravljenjem skrbno nadzirati. Metaanaliza, s placebom primerjanih kliničnih preskušanj z antidepresivi pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami, je pokazala povečano tveganje samomorilnega vedenja pri jemanju antidepresivov v primerjavi s placebom pri bolnikih, starih manj kot 25 let.

Pri zdravljenju s tem zdravilom je treba, še zlasti na začetku in po spremembi odmerka, bolnike skrbno nadzirati, še posebej tiste, pri katerih je tveganje veliko. Bolnike (in njihove negovalce/skrbnike) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršenkoli pojav kliničnega poslabšanja, samomorilnega vedenja ali misli, nenavadnih vedenjskih sprememb, in da morajo ob nastanku teh simptomov nemudoma poiskati zdravniški nasvet.

V kratkotrajnih s placebom primerjanih kliničnih študijah pri bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji je bilo opaženo večje tveganje za pojav s samomorom povezanih dogodkov pri mladih odraslih bolnikih (mlajših od 25 let), ki so uporabljali kvetiapin v primerjavi s tistimi, ki so uporabljali placebo (3,0 % v primerjavi z 0 %). V kliničnih študijah, pri bolnikih z veliko depresivno motnjo (MDD), je bila incidenca s samomorom povezanih dogodkov, ki so jih opazili pri mladih odraslih bolnikih (mlajših od 25 let), 2,1 % (3/144) za kvetiapin in 1,3 % (1/75) za placebo. Retrospektivna študija prebivalstva, v kateri je bil kvetiapin uporabljen za zdravljenje bolnikov z veliko depresivno motnjo, je pri uporabi kvetiapina z drugimi antidepresivi pri bolnikih brez zgodovine samopoškodovanja, starih od 25 do 64 let, pokazala povečano tveganje za samopoškodovanje in samomor.

Metabolično tveganje

Glede na opaženo tveganje poslabšanja metaboličnega profila, vključno z opaženimi spremembami v telesni masi, ravneh glukoze v krvi (glejte poglavje Hiperglikemija) in lipidov, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih, morajo biti ob pričetku zdravljenja ocenjeni metabolični parametri, v času zdravljenja pa se morajo redno ocenjevati spremembe teh

parametrov. Poslabšanje teh parametrov mora biti ustrezno klinično obravnavano (glejte tudi poglavje 4.8).

Ekstrapiramidni simptomi

V kliničnih preskušanjih, primerjanih s placebom, je bil kvetiapin, med zdravljenjem odraslih bolnikov z velikimi depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji in pri veliki depresivni motnji, povezan z večjo incidenco ekstrapiramidnih simptomov (EPS) kot placebo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

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

Tardivna diskinezija

Če se pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, moramo razmisliti o zmanjšanju odmerka kvetiapina ali o prekinitvi zdravljenja z njim. Simptomi tardivne diskinezije se lahko poslabšajo ali celo pojavijo po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Somnolenca in omotica

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

Bolniki, pri katerih se pojavi zelo izrazita somnolenca, bodo morda potrebovali pogostejše preglede, vsaj 2 tedna od pojava somnolence, ali dokler se simptomi ne izboljšajo; morda bo potrebno razmisliti tudi o prekinitvi zdravljenja.

Ortostatska hipotenzija

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

Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znano srčno žilno boleznijo, možgansko žilno boleznijo ali drugimi stanji, ki povečajo nagnjenost k hipotenziji. Če se pojavi ortostatska hipotenzija, je treba odmerek zmanjšati ali ga titrirati bolj postopno, zlasti pri bolnikih z osnovno srčno žilno boleznijo.

Sindrom spalne apneje

Pri bolnikih, ki so jemali kvetiapin, so poročali o sindromu spalne apneje. Pri pacientih, ki so sočasno prejeli zaviralce osrednjega živčnega sistema, tistih, ki so v preteklosti že imeli spalno apnejo, in tistih, pri katerih obstaja večje tveganje za nastanek spalne apneje (osebe s prekomerno telesno težo in moški), je treba kvetiapin uporabljati previdno.

Konvulzije

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih se pogostnost konvulzij med bolniki, ki so jemali kvetiapin, in tistimi, ki so jemali placebo, ni razlikovala. Podatki o pogostnosti konvulzij pri bolnikih s konvulzivnimi motnjami v anamnezi niso na voljo. Kot pri drugih antipsihotikih je priporočljiva previdnost pri zdravljenju bolnikov s konvulzijami v anamnezi (glejte poglavje 4.8).

Nevroleptični maligni sindrom

Pojav nevroleptičnega malignega sindroma povezujejo z antipsihotičnim zdravljenjem, vključno s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.8). Klinični znaki sindroma so hipertermija, spremembe psihičnega statusa, mišična togost, avtonomna nestabilnost in povišane vrednosti kreatin fosfokinaze. V tem primeru moramo zdravljenje s kvetiapiinom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

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 jemanja kvetiapina. Očitne povezave z odmerkom ni bilo. Med obdobjem uporabe v obdobju trženja je bilo nekaj primerov smrtnih. Možna dejavnika tveganja za nevtropenijo sta že obstoječe manjše število belih krvnih celic in predhodna, z zdravili povzročena nevtropenija. Nekateri primeri so se pojavili tudi pri bolnikih brez predhodno obstoječih dejavnikov tveganja. Zdravljenje s kvetiapiinom je treba ukiniti pri bolnikih, ki imajo število nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$. Pri bolnikih je potrebno biti pozoren na znake in simptome okužb in jim redno pregledovati število nevtrofilcev (dokler ne presežejo vrednosti $1,5 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih z okužbo ali povišano telesno temperaturo je treba upoštevati možnost nevtropenije, zlasti kadar niso prisotni predispozicijski dejavniki. Nevtropenija mora biti ustrezno klinično obravnavana.

Bolniki naj takoj obiščejo osebnega zdravnika, če se kadarkoli v času zdravljenja s kvetiapiinom pojavijo znaki/simptomi agranulocitoze ali okužbe (npr. povišana telesna temperatura, letargija ali vneto grlo). Takšnim bolnikom se mora takoj izmeriti število belih krvnih celic in absolutno število nevtrofilcev, zlasti kadar niso prisotni predispozicijski dejavniki.

Antiholinergični (muskarinski) učinki

Norkvetiapiin, aktivni presnovek kvetiapina, ima zmerno do visoko afiniteto za več podvrst muskarinskih receptorjev. To prispeva k pojavu neželenih učinkov, ki odražajo antiholinergične učinke ob jemanju kvetiapina v priporočenih odmerkih, ob sočasnem zdravljenju z drugimi zdravili z antiholinergičnimi učinki in ob prevelikem odmerku. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila z antiholinergičnimi (muskarinskimi) učinki, je treba kvetiapiin uporabljati previdno. Pri bolnikih z diagnozo zastajanja urina ali z zastajanjem urina v anamnezi, klinično pomembne hipertrofije prostate, zapore črevesja ali povezanih stanj, povišanega očesnega tlaka ali glavkoma zaprtega zakotja je treba kvetiapiin uporabljati previdno (glejte poglavja 4.5, 4.8, 5.1 in 4.9).

Interakcije

Glejte tudi poglavje 4.5.

Sočasna uporaba kvetiapina in močnih induktorjev jetrnih encimov, kot sta karbamazepin ali fenitoin, bistveno zmanjša plazemske koncentracije kvetiapina, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapiinom. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, lahko 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, so poročali o povečanju telesne mase, zato jih je treba spremljati in voditi, kot je klinično ustrezno, v skladu z uveljavljenimi smernicami za uporabo antipsihotikov (glejte poglavja 4.8 in 5.1).

Hiperglikemija

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

Lipidi

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

Podaljšanje intervala QT

V kliničnih preskušanjih in med uporabo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila kvetiapiin ni bil povezan s stalnim povečevanjem absolutnih intervalov QT. So pa podaljšanje intervala QT ugotovili v postmarketinskem obdobju pri uporabi terapevtskih odmerkov (glejte poglavje 4.8) in pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Kot pri drugih antipsihotikih, je tudi pri predpisovanju kvetiapina potrebna pozornost pri bolnikih s srčno žilnimi boleznimi ali družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT. Previdnost je potrebna tudi, če kvetiapiin predpišete skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, ali sočasno z nevroleptiki, zlasti pri starejših bolnikih, pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT ter pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, srčno hipertrofijo, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Kardiomiopatija in miokarditis

Med kliničnimi preskušnji in med obdobjem uporabe v obdobju trženja sta bila opažena kardiomiopatija in miokarditis, a vzročna povezava teh stanj s kvetiapiinom ni bila potrjena. Pri bolnikih s sumom na kardiomiopatijo ali miokarditis je potrebna ponovna ocena zdravljenja s kvetiapiinom.

Odtegnitev

Po nenadnem prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom so bili opisani akutni odtegnitveni simptomi, kot so nespečnost, navzeja, glavobol, diareja, bruhanje, omotica in razdražljivost. Priporočljivo je postopno prenehanje zdravljenja, ki traja najmanj en ali dva tedna (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

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

V randomiziranih, s placebom primerjanih preskušanjih, so v populaciji bolnikov z demenco ob uporabi nekaterih atipičnih antipsihotikov, zabeležili 3 kratno povečanje tveganja za možgansko žilne neželene učinke. Mehanizem tega povečanja tveganja ni znan. Povečanja tveganja za ostale antipsihotike ali druge populacije bolnikov ni mogoče izključiti. Kvetiapiin je treba, pri zdravljenju bolnikov z dejavniki tveganja za možgansko kap, uporabljati previdno.

V metaanalizi atipičnih antipsihotičnih zdravil so poročali, da obstaja pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, povečano tveganje za smrt v primerjavi s tistimi, ki so

prejemali placebo. V dveh 10-tedenskih, s placebom primerjanih preskušanjih s kvetiapiinom v isti populaciji bolnikov (n=710; povprečna starost 83 let; razpon: 56 do 99 let) je bila pojavnost smrtnosti 5,5 % pri bolnikih, ki so jih zdravili s kvetiapiinom, v primerjavi s 3,2 % v skupini, ki je prejemale placebo.

Vzroki smrti v teh preskušanjih so bili različni in v skladu s pričakovanji za to populacijo.

Starejši bolniki s Parkinsonovo boleznijo (PB)/parkinsonizmom

Retrospektivna študija prebivalstva, v kateri je bil kvetiapiin uporabljen za zdravljenje bolnikov z MDD, je pokazala večje tveganje za smrt med uporabo kvetiapina pri bolnikih, starejših od 65 let. Ta povezava ni bila prisotna, ko so bolnike s PB izključili iz analize. Pri predpisovanju kvetiapina starejšim bolnikom s PB je potrebna previdnost.

Disfagija

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

Zaprto in zapora črevesja

Zaprto predstavlja dejavnik tveganja za zaporo črevesja. Pri zdravljenju s kvetiapiinom sta bila opažena zaprtost in zapora črevesja (glejte poglavje 4.8, Neželeni učinki). To vključuje smrtne primere pri bolnikih, pri katerih je tveganje za zaporo črevesja večje, vključno s tistimi, ki sočasno prejemajo več zdravil, ki zmanjšujejo gibljivost črevesja in/ali nimajo simptomov zaprtja. Bolnike z zaporo črevesja/ileusom je treba skrbno spremljati in jim nuditi nujno oskrbo.

Venska trombembolija

Med uporabo antipsihotičnih zdravil so bili opisani primeri venske trombembolije (VTE - *venous thromboembolism*). Ker imajo bolniki, ki prejemajo antipsihotike, pogosto pridobljene dejavnike tveganja za VTE, je treba pred in med zdravljenjem s kvetiapiinom ugotoviti vse možne dejavnike tveganja za VTE in izvesti ustrezne preventivne ukrepe.

Pankreatitis

V kliničnih preskušanjih in pomarketiških izkušnjah so poročali o pankreatitisu. Po podatkih pomarketiških poročil so imeli številni bolniki dejavnike, za katere je znano, da so povezani s pankreatitisom, kot so na primer povišane vrednosti trigliceridov (glejte poglavje 4.4 »Lipidi«), žolčni kamni in uživanje alkohola, čeprav k vsem primerom niso pripomogli dejavniki tveganja.

Dodatne informacije

Podatkov za kvetiapiin v kombinaciji z divalproksom ali litijem pri akutnih zmernih do hudih maničnih epizodah je malo; vendar so bolniki kombinirano zdravljenje dobro prenašali (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatki so pokazali aditiven učinek v 3. tednu.

Laktoza

Tablete zdravila Kvetiapiin Accord tablete s podaljšanim sproščanjem vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Nepravilna uporaba in zloraba

Opaženi so bili primeri nepravilne uporabe in zlorabe. Pri predpisovanju kvetiapina bolnikom z zgodovino zlorabe alkohola ali drog je potrebna previdnost.

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 alkoholom.

Pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila z antiholinergičnimi (muskarinskimi) učinki, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

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

V preskušanjih s ponavljajočimi odmerki za oceno farmakokinetike kvetiapina, uporabljenega pred in med zdravljenjem s karbamazepinom (znan induktor jetrnih encimov), so pri bolnikih ugotovili, da sočasna uporaba karbamazepina pomembno zveča očistek kvetiapina. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapinu (izmerjeno z 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 lahko pride do manjših plazemskih koncentracij, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapihom. Sočasno zdravljenje s kvetiapihom in fenitoinom (induktor mikrosomalnih encimov) je povzročilo izrazito povečanje očistka kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, lahko zdravilo kvetiapih uvedemo le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapihom večje kot tveganja pri prekinitvi zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna, in če je treba, lahko induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom) (glejte tudi poglavje 4.4).

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

Pri sočasnem jemanju kvetiapina z antipsihotikom risperidonom ali haloperidolom se farmakokinetika kvetiapina ni spremenila v pomembni meri. Sočasna uporaba kvetiapina in tioridazina je povzročila povečanje očistka kvetiapina za približno 70 %.

Pri sočasnem jemanju kvetiapina s cimetidinom se farmakokinetika kvetiapina ni spremenila.

Farmakokinetika litija se pri sočasnem jemanju s kvetiapihom ni spremenila.

V 6-tedenskem randomiziranem preskušanju odraslih bolnikov z akutno manijo, ki so prejeli litij in kvetiapinske tablete s podaljšanim sproščanjem, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo in kvetiapinske tablete s podaljšanim sproščanjem, je bila pri skupini, ki je prejela litij, opažena višja pojavnost ekstrapiramidnih simptomov (zlasti tremorja), somnolence in povečanja telesne mase v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (glejte poglavje 5.1).

Sočasno jemanje natrijevega valproata in kvetiapina ni spremenila njune farmakokinetike v klinično pomembnem obsegu. V retrospektivni študiji otrok in mladostnikov, ki so prejeli valproat, kvetiapih ali oboje so opazili pogostejši pojav levkopenije in nevtropenije v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje, kot pri skupini, ki je prejela monoterapijo.

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

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

Obstajajo poročila o lažno pozitivnih rezultatih imunoloških encimskih preskusov (EIA - *enzyme immunoassays*) za metadon in triciklične antidepresive pri bolnikih, ki so jemali kvetiapin. Priporočena je potrditev dvomljivih rezultatov imunoloških presejalnih preskusov z ustrežno kromatografsko tehniko.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Prvo trimesečje

Zmerna količina objavljenih podatkov izpostavljenih nosečnosti (tj. 300–1000 nosečnosti), vključno z individualnimi poročili in nekaterimi opazovalnimi študijami, ne kaže na povišano tveganje pojava malformacij zaradi zdravljenja. Glede na vse razpoložljive podatke pa tega ne moremo dokončno zaključiti. Pri preskušanjih na živalih je bila opažena reprodukcijska toksičnost (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 (vključno s kvetiapinom), obstaja tveganje za neželene reakcije, vključno z ekstrapiramidalnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, ki se lahko razlikujejo glede na resnost in trajanje po porodu. Poročali so o nemiru, hipertoniji/hipotoniji, tremorju, somnolenci, dihalni stiski ali motnji hranjenja. Novorojenčke je treba zato skrbno spremljati.

Dojenje

Na podlagi zelo omejenih podatkov objavljenih poročil o izločanju kvetiapina v mleko je pri terapevtskih odmerkih izločanje kvetiapina nedosledno. Zaradi pomanjkanja zanesljivih podatkov je treba sprejeti odločitev, ali prenehati z dojenjem ali prenehati z zdravljenjem z zdravilom Kvetiapin tablete s podaljšanim sproščanjem. Pri tem je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Učinki kvetiapina na plodnost ljudi niso bili ocenjeni. Učinki, povezani s povišano ravno prolaktina, so bili opaženi pri podganah, čeprav ti niso neposredno relevantni za ljudi (glejte poglavje 5.3, Predklinični podatki o varnosti).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi svojih primarnih učinkov na osrednji živčni sistem lahko kvetiapin vpliva na dejavnosti, ki zahtevajo pozornost. Zato je potrebno bolnikom svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler ni znana njihova individualna dovzetnost za ta učinek.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki kvetiapina, o katerih so poročali najpogosteje ($\geq 10\%$), so somnolenca, omotica, glavobol, suha usta, odtegnitveni simptomi, povišanje ravni trigliceridov v serumu, povišanja ravni skupnega holesterola (zlasti holesterola LDL), znižanja ravni holesterola HDL, povečanje telesne mase, znižana vrednost hemoglobina in ekstrapiramidni simptomi.

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem s kvetiapiinom, 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 kvetiapiinom

Neželeni učinki so razvrščeni po naslednji pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	znižana vrednost hemoglobina ²²	levkopenija ^{1, 28} , zmanjšano število nevtrofilcev, zvečano število eozinofilcev ²⁷	nevtropenija ¹ , trombocitopenija, anemija, zmanjšano število trombocitov ¹³	agranulocit oza ²⁶		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost (vključno z alergijskimi kožnimi reakcijami)		anafilaktična reakcija ⁵	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>		hiperprolaktinemija ¹⁵ , znižanja skupnega T ₄ ²⁴ , znižanja prostega T ₄ ²⁴ , znižanja skupnega T ₃ ²⁴ , zvišanja TSH ²⁴	znižanja prostega T ₃ ²⁴ , hipotiroidizem ²¹		neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	povišane ravni trigliceridov v serumu ^{10, 30} povišanja ravni skupnega holesterola (zlasti	zvečan apetit, zvišana raven glukoze v krvi vse do hiperglikemičnih ravni ^{6, 30}	hiponatriemija ¹⁹ , sladkorna bolezen ^{1,5} poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni	presnovni sindrom ²⁹		

	holesterol a LDL) ^{11,30} znižanja ravni holesterol a HDL ^{17,30} , povečanje telesne mase ^{8,30}					
<i>Psihiatrič ne motnje</i>		nenavadne sanje in nočne more, samomorilne misli in samomorilno vedenje ²⁰		somnambul izem in druge z njim povezane reakcije, kot so govorjenje med spanjem in s spanjem povezane motnje hranjenja		
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica ^{4, 16} , somnolenc a ^{2,16} , glavobol, ekstrapira midni simptomi ^{1, 21}	dizartrija	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, tardivna diskinezija ^{1,5} , sinkopa ^{4,16}			
<i>Srčne bolezni</i>		tahikardija ⁴ , palpitacije ²³	podaljšanje intervala QT ^{1,12, 18} bradikardija ³²			
<i>Očesne bolezni</i>		zamegljen vid				
<i>Žilne bolezni</i>		ortostatska hipotenzija ^{4,1 6}		venska trombembo lija ¹		možganska kap ³⁴
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastina lnega prostora</i>		dispnea ²³	rinitis			

<i>Bolezni prebavil</i>	suha usta	zaprtost, dispepsija, bruhanje ²⁵	disfagija ⁷	pankreatitis ¹ , zapora črevesja/ileus		
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze v serumu (ALT) ³ , zvišanja ravni gama GT ³	zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze v serumu (AST) ³	zlatenica ⁵ hepatitis		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>					angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS) ³³
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>					rabdomioli za	
<i>Bolezni ledvic in sečil</i>			zastajanje urina			
<i>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</i>						odtegnitveni sindrom pri novorojenčkih ³¹

<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			motnje na področju spolnosti	priapizem, galaktoreja, otekanje prsi, menstrualne motnje		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	odtegnitveni (prekinitveni) simptomi ^{1,9}	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		nevroleptični maligni sindrom ¹ , hipotermija		
<i>Preiskave</i>				zvišane vrednosti kreatin fosfokinaze ¹⁴		

1. Glejte poglavje 4.4.
2. Somnolenca se lahko pojavi običajno v prvih dveh tednih zdravljenja in v splošnem izgine pri nadaljnjem jemanju kvetiapina.
3. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali kvetiapin, so opazili asimptomatično zvišanje (spremembo z normalnih vrednosti na > 3X ULN kadarkoli) vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama GT. Zvišanja so bila običajno tekom nadaljnega zdravljenja s kvetiapiinom reverzibilna.
4. Kot drugi antipsihotiki z zaviralnim delovanjem na adrenergične receptorje alfa1, lahko kvetiapin, zlasti v začetnem obdobju titracije odmerkov, pogosto povzroči ortostatsko hipotenzijo, povezano z omotico, s tahikardijo in pri nekaterih bolnikih tudi s sinkopo (glejte poglavje 4.4).
5. Izračun pogostnosti neželenih učinkov je bil izdelan le na osnovi pomarketiških podatkov formulacije kvetiapina s takojšnjim sproščanjem.
6. Vrednost glukoze na tešče $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) ali vrednost glukoze po hrani $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl), v vsaj enem primeru.
7. Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so zabeležili samo v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.
8. Temelji na > 7 odstotnem povečanju telesne mase glede na izhodiščno. Pojavi se pretežno v prvih tednih zdravljenja pri odraslih.
9. V akutnih, s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih z monoterapijo, v katerih so ocenjevali simptome po prekinitvi zdravljenja, so najpogosteje opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, navzea, glavobol, diareja, bruhanje, omotica in razdražljivost. Incidenca teh reakcij se je značilno zmanjšala po enem tednu po odtegnitvi.
10. Trigliceridi $\geq 2,258$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (bolniki ≥ 18 let) ali $\geq 1,694$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) (bolniki < 18 let), vsaj v enem primeru.
11. Holesterol $\geq 6,2064$ mmol/l (≥ 240 mg/dl) (bolniki ≥ 18 let) ali $\geq 5,172$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (bolniki < 18 let), vsaj v enem primeru. Zelo pogosto so opazili povišanje vrednosti holesterola LDL za $\geq 0,769$ mmol/l (≥ 30 mg/dl). Povprečna sprememba pri bolnikih s takim povišanjem je bila $\geq 1,07$ mmol/l ($\geq 41,7$ mg/dl).
12. Glejte besedilo spodaj.
13. Število trombocitov $\leq 100 \times 10^9/l$, v vsaj enem primeru.
14. Na podlagi poročil o neželenih učinkih v kliničnih preskušanjih zvišanje krvnih vrednosti kreatin fosfokinaze ni povezano z malignim nevroleptičnim sindromom.

15. Ravni prolaktina (bolniki > 18 let): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) moški; > 30 µg/l (> 1304,34 pmol/l) ženske kadarkoli.
16. Lahko povzroči padce.
17. Holesterol HDL: < 1,025 mmol/l (< 40 mg/dl) moški; < 1,282 mmol/l (< 50 mg/dl) ženske kadarkoli.
18. Incidenca bolnikov s premikom intervala QTc z < 450 ms na ≥ 450 ms s povečanjem za ≥ 30 ms. V preskušanjih s kvetiapiinom, primerjanih s placebom, je povprečna sprememba in incidenca bolnikov s klinično pomembnim premikom, podobna za kvetiapiin in placebo.
19. Premik z > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l, v vsaj enem primeru.
20. Med zdravljenjem s kvetiapiinom ali kmalu po prekinitvi terapije so poročali o primerih samomorilnih misli ali samomorilnega vedenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
21. Glejte poglavje 5.1.
22. Do zmanjšanja koncentracije hemoglobina na 8,07 mmol/l (≤ 13 g/l) moški, 7,45 mmol/l (≤ 12 g/l) ženske, v vsaj enem primeru, je prišlo pri 11 % bolnikov, ki so jemali kvetiapiin v vseh preskušanjih, tudi v podaljšanih odprtih preskušanjih. Za te bolnike je bilo povprečno največje zmanjšanje koncentracije hemoglobina kadarkoli 1,50 g/l.
23. O tem so pogosto poročali v sklopu tahikardije, omotice, ortostatske hipotenzije in/ali obstoječih srčnih bolezni ali bolezni dihal.
24. Temelji na spremembah z normalne osnovne vrednosti do klinično potencialno pomembne vrednosti kadarkoli po osnovni vrednosti v vseh preskušanjih. Spremembe skupnega T₄, prostega T₄, skupnega T₃ in prostega T₃ so opredeljene kot < 0,8 x LLN (pmol/l) in sprememba TSH znaša > 5 mIU/l kadarkoli.
25. Temelji na pogostejšem pojavljanju bruhanja pri starejših bolnikih (starosti ≥ 65 let).
26. Temelji na spremembi števila nevtrofilcev z ≥ 1,5 x 10⁹/l na < 0,5 x 10⁹/l kadarkoli v času zdravljenja in temelji na bolnikih s hudo nevtropenijo (< 0,5 x 10⁹/l) in okužbo v vseh kliničnih preskušanjih kvetiapiina (glejte poglavje 4.4).
27. Temelji na spremembah z normalne osnovne vrednosti do klinično potencialno pomembne vrednosti kadarkoli po osnovni vrednosti v vseh preskušanjih. Spremembe eozinofilcev so opredeljene kot > 1x10⁹ celic/l kadarkoli.
28. Temelji na spremembah z normalne osnovne vrednosti do klinično potencialno pomembne vrednosti kadarkoli po osnovni vrednosti v vseh preskušanjih. Spremembe števila belih krvnih celic (WBC – *white blood cell*) so opredeljene kot ≤ 3x10⁹ celic/l kadarkoli.
29. Temelji na poročilih o neželenem učinku, tj. presnovnem sindromu, v vseh preskušanjih s kvetiapiinom.
30. Pri nekaterih bolnikih so v kliničnih študijah opazili poslabšanje več kot enega presnovnega dejavnika telesne mase, glukoze v krvi in lipidov (glejte poglavje 4.4).
31. Glejte poglavje 4.6.
32. Pojavi se lahko ob začetku ali tik pred začetkom zdravljenja in je povezana s hipotenzijo in/ali sinkopo. Frekvenca temelji na poročilih o neželenem učinku, tj. bradikardija, in povezanih dogodkih v vseh kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom.
33. 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).
34. Na podlagi ene retrospektivne nerandomizirane epidemiološke študije.

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

Pediatrična populacija

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

Preglednica 2: Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem s kvetiapiinom, ki se pojavijo bolj pogosto pri otrocih in mladostnikih kot pri odraslih bolnikih, ali neželeni učinki, ki jih pri odraslih niso opazili

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	Zvišane ravni prolaktina ¹	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	Zvečan apetit	
<i>Bolezni živčevja</i>	Ekstrapiramidni simptomi ^{3,4}	Sinkopa
<i>Žilne bolezni</i>	Zvišanje krvnega tlaka ²	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		Rinitis
<i>Bolezni prebavil</i>	Bruhanje	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		Razdražljivost ³

(1) Ravni prolaktina (bolniki < 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 raven prolaktina zvišala na $> 100 \mu\text{g/l}$.

(2) Na podlagi premikov nad klinično pomembne prage (po kriterijih Nacionalnega inštituta za zdravje (*National Institutes of Health*)) ali povišanj $> 20 \text{ mmHg}$ za sistolični ali $> 10 \text{ mmHg}$ za diastolični krvni tlak kadarkoli v dveh akutnih (3 do 6 tednov) s placebom primerjanih preskušanih pri otrocih in mladostnikih.

(3) Opomba: Pogostnost je konsistentna z izsledki pri odraslih, vendar je mogoče razdražljivost povezati z različnimi kliničnimi posledicami pri otrocih in mladostnikih v primerjavi z odraslimi.

(4) Glejte poglavje 5.1.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V splošnem so poročali o znakih in simptomih, ki so posledica premočnih znanih farmakoloških učinkov zdravilnih učinkovin, npr. dremavost in sedacija, tahikardija, hipotenzija in antiholinergični učinki.

Preveliko odmerjanje lahko privede do podaljšanja intervala QT, konvulzij, epileptičnega statusa, rabdomiolize, depresije dihanja, zadrževanja urina, zmedenosti, delirija in/ali nemira, kome in smrti.

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

Ravnanje v primeru prevelikega odmerka

Specifični antidot za kvetiapin ni znan. Če so prisotni hudi znaki, je treba pomisliti na možnost vpletenosti več zdravil, priporočljivo pa je uvesti ukrepe intenzivne nege, ki naj vključujejo postopke za sprostitev in vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti, zagotavljanje ustrezne oksigenacije in ventilacije ter spremljanje in podporo delovanja srca in žilja.

Glede na javno dostopno literaturo lahko delirične in nemirne bolnike z jasnim antiholinergičnim sindromom zdravimo z 1–2 mg fizostigmina (ob neprekinjenem nadzoru z EKG-monitorjem). To ni priporočljivo standardno zdravljenje zaradi potencialnega negativnega učinka fizostigmina na srčno prevodnost. Fizostigmin se lahko uporabi, kadar na izvidu EKG ni odstopanj. Fizostigmina ne uporabljajte pri bolnikih z motnjami srčnega ritma, katerokoli stopnjo srčnega bloka ali podaljšanim kompleksom QRS.

Čeprav možnosti preprečevanja absorpcije prevelikih odmerkov niso preučevali, pride pri hudih zastrupitvah v poštev praznjenja želodca, ki naj bo izvedeno v eni uri po zaužitju, če je to možno. Razmisliti je potrebno o dajanju aktivnega oglja.

V primerih prevelikega odmerjanja kvetiapina je treba refraktorno hipotenzijo zdraviti z ustreznimi ukrepi, na primer z intravenskimi tekočinami in/ali simpatikomimetiki. Izogibajte se uporabi adrenalina in dopamina, ker lahko beta stimulacija poslabša hipotenzijo v sklopu blokade alfa receptorjev zaradi kvetiapina.

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

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

V nekaterih primerih je bila uspešno izvedena endoskopska odstranitev farmakobezoarja.

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

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki; diazepini, oksazepini, tiazepini

Oznaka ATC: N05AH04

Mehanizem delovanja

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

Ta kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje in večja selektivnost za receptorje 5HT₂ v primerjavi z receptorji D₂, naj bi pri kvetiapinu prispevala h kliničnim antipsihotičnim lastnostim in manjši nagnjenosti k ekstrapiramidnim neželenim učinkom (EPS) v primerjavi z običajnimi antipsihotiki. Kvetiapin in norkvetiapin imata neznatno afiniteto za benzodiazepinske receptorje, a visoko afiniteto za histaminske in adrenergične receptorje α ₁ in zmerno afiniteto za adrenergične receptorje α ₂. Kvetiapin ima tudi nizko ali neobstoječo afiniteto za muskarinske receptorje, medtem ko ima norkvetiapin zmerno do visoko afiniteto za več muskarinskih receptorjev, kar lahko pojasni antiholinergične (muskarinske) učinke. Norkvetiapin z inhibicijo prenašalcev noradrenalina (NET – *norepinephrine transporter*) in delnim agonističnim delovanjem na receptorje serotonina 5HT_{1A} morda prispeva k terapevtski učinkovitosti zdravila Kvetiapin tablete s podaljšanim sproščanjem kot antidepresiva.

Farmakodinamični učinki:

Kvetiapin je učinkovit v testih antipsihotičnega delovanja, npr. pogojevanem izogibanju. Zavira tudi delovanje agonistov dopamina, izmerjeno na podlagi opazovanja vedenja ali elektrofiziološko, in zvečuje koncentracije presnovkov dopamina, kar je opredeljeno kot nevrokemični indeks blokade receptorjev D₂. V predkliničnih testih, ki napovedujejo nagnjenost k EPS, so pokazali, da kvetiapin ni kot drugi tipični antipsihotiki in ima atipičen profil. Kvetiapin pri kronični uporabi ne povzroča supersenzitivnosti dopaminskih receptorjev D₂. V odmerkih, ki učinkovito zavirajo dopaminske receptorje D₂, povzroča kvetiapin le šibko katalepsijo. Pri kronični uporabi kvetiapin deluje selektivno na limbični sistem, tako da zavira depolarizacijo v mezolimbicnih, ne pa tudi v nigrostriatnih dopaminergičnih nevronih. Po akutni in kronični uporabi kvetiapin izkazuje minimalno nagnjenost k distoniji pri opicah vrste Cebus, ki so senzibilizirane s haloperidolom ali zdravil še niso prejemale (glejte poglavje 4.8).

Klinična učinkovitost:

Shizofrenija

Učinkovitost kvetiapina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem za zdravljenje shizofrenije so dokazali v enem 6 tedenskem s placebom primerjanem preskušanju pri bolnikih, ki so izpolnjevali kriterije DSM-IV za shizofrenijo, in v eni aktivno kontrolirani študiji prehoda s kvetiapina v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem na kvetiapin v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem pri klinično stabilnih ambulantno zdravljenih bolnikih s shizofrenijo.

Primarna spremenljivka izida, v s placebom primerjanem preskušanju, je bila sprememba od izhodišča do končne ocene v skupnem seštevku PANSS. Zdravljenje s kvetiapinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v odmerku 400 mg/dan, 600 mg/dan in 800 mg/dan je bilo povezano s statistično značilnim izboljšanjem psihotičnih simptomov v primerjavi s placebom. Učinek velikosti odmerka 600 mg in 800 mg je bil večji od odmerka 400 mg.

V 6 tedenski aktivno kontrolirani študiji prehoda z ene oblike zdravila na drugo je bila primarna spremenljivka izida razmerje bolnikov, pri katerih se kaže pomanjkanje učinkovitosti, tj. ki so prekinili zdravljenje v okviru študije zaradi pomanjkanja učinkovitosti, ali katerih skupni seštevki PANSS se je od randomizacije do kateregakoli obiska povečal za 20 % ali več. Pri bolnikih, stabiliziranih s kvetiapinom v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem v odmerku 400 mg do 800 mg se je učinkovitost ohranjala pri prehodu bolnika na enakovredni dnevni odmerek kvetiapina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan.

V dolgotrajni študiji pri stabilnih bolnikih s shizofrenijo, vzdrževanih 16 tednov na terapiji s kvetiapiinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, je bilo zdravljenje s kvetiapiinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem bolj učinkovito kot placebo pri preprečevanju recidiva. Ocenjeno tveganje recidiva po 6 mesečnem zdravljenju je bilo 14,3 % za skupino, zdravljeno s kvetiapiinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v primerjavi z 68,2 % za skupino s placebom. Povprečni odmerek je bil 669 mg. Dodatnih izsledkov o varnosti, povezanih z zdravljenjem s kvetiapiinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem za do 9 mesecev (mediana 7 mesecev), ni bilo. Število poročil o neželenih učinkih, povezanih z EPS in povečanjem telesne mase, se ni povečalo pri dolgoročnem zdravljenju s kvetiapiinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem.

Bipolarna motnja

Pri zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod je bil kvetiapiin, v dveh preskušanjih samostojnega zdravljenja, po 3. in 12. tednih, učinkovitejši v primerjavi s placebom, kar se tiče zmanjševanja maničnih simptomov. Učinkovitost kvetiapiina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom so nadalje značilno pokazali v dodatni 3-tedenski študiji. Kvetiapiin v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je bil odmerjan v razponu 400 mg/dan do 800 mg/dan, pri čemer je bil povprečni odmerek približno 600 mg/dan. Podatkov o uporabi kvetiapiina v kombinaciji z divalproksom ali litijem pri zdravljenju akutnih zmernih do hudih epizod manije po 3 in 6 tednih je malo, kombinirano zdravljenje pa so bolniki dobro prenašali. Podatki kažejo na aditivni učinek v 3. tednu. V drugi študiji pa v 6. tednu aditivnega učinka niso dokazali.

V kliničnem preskušanju pri bolnikih z depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji I ali II se je pokazalo, da je kvetiapiin v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v odmerku 300 mg/dan bolj učinkovit od placeba pri zmanjšanju skupnega seštevka MADRS.

V 4. dodatnih kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom, ki so trajala 8 tednov pri bolnikih z zmernimi do hudimi depresivnimi epizodami v okviru bipolarnе motnje I ali II, so bili izmerjeni relevantni izidi zdravljenja s kvetiapiinom v odmerkih 300 mg in 600 mg značilno boljši kot pri placebo (relevantni izidi: povprečna izboljšava MADRS in odziv, opredeljen kot vsaj 50-odstotno izboljšanje skupnega seštevka MADRS glede na izhodišče). Razlike v obsegu učinka med bolniki, ki so prejeli kvetiapiin v odmerku 300 mg in tistimi, ki so prejeli 600 mg odmerek, ni bilo.

V nadaljevalni fazi dveh od teh študij je bilo dokazano, da je dolgotrajno zdravljenje bolnikov, ki so se odzvali na kvetiapiin v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem, v odmerku 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 kvetiapiin v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi epizodami. Kombinacija s kvetiapiinom je čas do recidiva katerekoli motnje razpoloženja (manične, mešane ali depresivne) podaljšala bolj kot monoterapija s stabilizatorji razpoloženja. Kvetiapiin so uporabljali dvakrat na dan v skupnem odmerku od 400 mg do 800 mg na dan, kot kombinirano terapijo z litijem ali valproatom.

V 6-tedenski, randomizirani študiji litija in kvetiapiina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapiinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem pri odraslih bolnikih z akutno manijo je bila razlika v izboljšanju povprečne ocene po YMRS med skupino, ki je prejela dodatek litija, in skupino, ki je prejela dodatek placeba, 2,8 točk. Razlika v odstotku bolnikov, ki so se na zdravljenje odzvali (opredeljena kot izboljšanje od izhodiščne vrednosti po YMRS za 50 %), je znašala 11 % (79 % v skupini, ki je prejela dodatek litija, in 68 % v skupini, ki je prejela dodatek placeba).

V eni dolgotrajni študiji (do 2 leti zdravljenja), pri kateri so ocenjevali preprečevanje recidiva pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi epizodami, je bil kvetiapin boljši od placeba pri podaljšanju časa do ponovnega pojava kakršnekoli spremembe razpoloženja (manične, mešane ali depresivne) pri bolnikih z bipolarno motnjo I. Število bolnikov z epizodo spremembe razpoloženja je bilo 91 (22,5 %) v skupini s kvetiapiinom, 208 (51,5 %) v skupini s placebom in 95 (26,1 %) v skupini z litijem. Pri bolnikih, ki so se odzvali na kvetiapin, kažejo rezultati pri primerjavi nadaljevanja zdravljenja s kvetiapiinom ali pa prehodom na litij, da prehod na zdravljenje z litijem ne kaže povezave s podaljšanjem časa do ponovne epizode spremembe razpoloženja.

Velike depresivne epizode pri veliki depresivni motnji (MDD)

Dve kratkotrajni (6 tedenski) študiji sta vključevali bolnike, ki so kazali neustrezen odziv na vsaj en antidepresiv. Zdravljenje s kvetiapiinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v odmerku 150 mg/dan in 300 mg/dan, kot dodatno zdravljenje k stalnemu antidepresivu (amitriptilin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin ali venlafaksin), se je izkazalo za boljše kot zdravljenje s samo stalnim antidepresivom pri zmanjševanju simptomov depresije, merjeno z izboljšanjem skupnega seštevka MADRS (povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov glede na placebo za 2 do 3,3 točke).

Dolgoročne učinkovitosti in varnosti zdravila pri bolnikih z veliko depresivno motnjo niso ocenili, v primeru uporabe kvetiapina kot dodatnega zdravila, ocenili pa so dolgoročno učinkovitost in varnost pri odraslih bolnikih pri uporabi kvetiapina kot monoterapije (glejte spodaj).

Naslednje študije so izvedli s kvetiapiinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem uporabljenem kot monoterapija, vendar je kvetiapin v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem indiciran samo za uporabo kot dodatno zdravljenje:

V treh od štirih kratkotrajnih (do 8 tedenskih) študij monoterapije pri bolnikih z veliko depresivno motnjo je kvetiapin v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v odmerkih 50 mg, 150 mg in 300 mg/dan pokazal boljši učinek od placeba pri zmanjšanju depresivnih simptomov, izmerjeno kot izboljšanje skupnega seštevka po lestvici MADRS (*Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*) (povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov v primerjavi s placebom za 2 do 4 točke).

V študiji preprečevanja recidiva z monoterapijo so bolnike z depresivnimi epizodami, stabilizirane v odprtem zdravljenju s kvetiapiinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem za vsaj 12 tednov, randomizirali bodisi v skupino s kvetiapiinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan ali v skupino s placebom, za do 52 tednov. Povprečni odmerek kvetiapina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v fazi randomizacije je bil 177 mg/dan. Incidenca recidiva je bila 14,2 % za bolnike, zdravljene s kvetiapiinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem in 34,4 % za bolnike, zdravljene s placebom.

V kratkotrajni (9 tedenski) študiji pri nedementnih starejših bolnikih (starih od 66 do 89 let) z veliko depresivno motnjo (MDD) je kvetiapin v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, odmerjan prilagojeno v razponu 50 mg do 300 mg/dan, pokazal boljšo učinkovitost od placeba pri zmanjšanju depresivnih simptomov, merjeno z izboljšanjem skupnega seštevka MADRS (povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov glede na placebo - 7,54). V tej študiji so bolniki, randomizirani v skupino s kvetiapiinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, prejeli 50 mg/dan 1. do 3. dan, nato pa so odmerek povečali na 100 mg/dan 4. dan, 150 mg/dan 8. dan in do 300 mg/dan odvisno od kliničnega odziva in prenašanja. Povprečni odmerek kvetiapina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem je bil 160 mg/dan. Razen incidence ekstrapiramidalnih simptomov (glejte poglavje 4.8 in poglavje "Klinična

varnost" spodaj), so starejši bolniki kvetiapin v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan prenašali podobno kot odrasli (stari 18 do 65 let). Delež randomiziranih bolnikov starih več kot 75 let, je bil 19 %.

Klinična varnost

V kratkotrajnih, s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji, je bila skupna incidenca ekstrapiramidalnih simptomov podobna placebo (shizofrenija: 7,8 % za kvetiapin in 8,0 % za placebo; bipolarna manija: 11,2 % za kvetiapin in 11,4 % za placebo). Višje stopnje ekstrapiramidalnih simptomov so opazili pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom, v kratkotrajnih, s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih pri veliki depresivni motnji in bipolarni depresiji. V kratkotrajnih, s placebom primerjanih preskušanjih bolnikov z bipolarno depresijo, je bila skupna incidenca ekstrapiramidalnih simptomov 8,9 % za kvetiapin v primerjavi s 3,8 % za placebo. V kratkotrajnih, s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih z monoterapijo pri veliki depresivni motnji je bila skupna incidenca ekstrapiramidalnih simptomov 5,4 % za kvetiapin v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem in 3,2 % za placebo. V kratkotrajnem, s placebom primerjanem kliničnem preskušanju z monoterapijo pri veliki depresivni motnji, pri starejših bolnikih, je bila skupna incidenca ekstrapiramidalnih simptomov 9,0 % za kvetiapin v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem in 2,3 % za placebo. Pri bipolarni depresiji in pri veliki depresivni motnji (MDD) incidenca posameznih neželenih dogodkov (npr. akatizija, ekstrapiramidna motnja, tremor, diskinezija, distonija, nemir, nenadzorovano krčenje mišic, psihomotorična hiperaktivnost in mišična togost) ni preseгла 4 % v nobeni skupini zdravljenja.

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

V 6-tedenski, randomizirani študiji litija in kvetiapina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapiinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem, pri odraslih bolnikih z akutno manijo, so zabeležili, da je kombinacija kvetiapina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem in litija povzročila več neželenih učinkov (63 % v primerjavi z 48 %, ki jih je povzročila kombinacija kvetiapina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem in placeba). Rezultati v zvezi z varnostjo so pokazali višjo incidenco ekstrapiramidalnih simptomov pri bolnikih v skupini, ki je prejela dodatek litija (16,8 %), v primerjavi z odstotki v skupini, ki je prejela dodatek placeba (6,6 %), pri čemer je večina simptomov vključevala tremor, ki so ga zabeležili pri 15,6 % bolnikov iz skupine, ki je prejela dodatek litija, in 4,9 % bolnikov iz skupine, ki je prejela dodatek placeba. Incidenca somnolence je bila višja pri skupini, ki je prejela kombinacijo kvetiapina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem in litija (12,7 %), kot pri skupini, ki je prejela kombinacijo kvetiapina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem in placeba (5,5 %). Poleg tega je prišlo pri večjem odstotku bolnikov iz skupine, ki je prejela dodatek litija, do povečanja telesne mase za ≥ 7 % (8,0 %) na koncu zdravljenja v primerjavi s povečanjem pri bolnikih, ki so prejeli dodatek placeba (4,7 %).

Dolgotrajna preskušanja preprečevanja recidiva so imela odprto obdobje (v razponu od 4 do 36 tednov), med katerim so bolnike zdravili s kvetiapiinom, nato pa je sledilo randomizirano odtegnitveno obdobje, v katerem so bolnike randomizirali bodisi v skupino, ki je prejela kvetiapin bodisi placebo. Bolniki, ki so bili randomizirani na zdravljenje s kvetiapiinom, so

povprečno pridobili 2,56 kg telesne mase v odprtem obdobju, do 48. tedna obdobja randomizacije pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 3,22 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja. Bolniki, ki so bili randomizirani v skupino s placebom, so povprečno pridobili 2,39 kg telesne mase v odprtem obdobju, do 48. tedna obdobja randomizacije pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 0,89 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja.

V študijah, primerjanih s placebom, pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, incidenca možgansko žilnih dogodkov na 100 bolnikov-let ni bila višja pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom.

V vseh kratkotrajnih kliničnih preskušanjih, kjer so primerjali placebo z monoterapijo s kvetiapiinom, pri bolnikih z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, je incidenca vsaj enega pojava spremembe števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$ znašala 1,9 % pri bolnikih, ki so se zdravili s kvetiapiinom, v primerjavi z 1,5 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Incidenca sprememb na vrednost $> 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/l$ je bila enaka (0,2 %) pri bolnikih, ki so se zdravili s kvetiapiinom, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V vseh kliničnih preskušanjih (primerjanih s placebom, odprtih, primerjanih z zdravilno učinkovino), pri bolnikih z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$, je incidenca vsaj enega pojava spremembe števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$ znašala 2,9 %, na $< 0,5 \times 10^9/l$ pa 0,21 % pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapiin.

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z znižanji ravni ščitničnih hormonov v odvisnosti od odmerka. Incidenca sprememb ravni TSH je znašala 3,2 % za kvetiapiin v primerjavi z 2,7 % za placebo. V teh preskušanjih je bila incidenca recipročnih, klinično potencialno pomembnih sprememb ravni tako T_3 ali T_4 in TSH redka, zabeležene spremembe ravni ščitničnih hormonov pa niso bile povezane s klinično simptomatskim hipotiroidizmom. Zmanjšanje skupnega in prostega hormona T_4 je bilo največje v prvih šestih tednih zdravljenja s kvetiapiinom in se med dolgotrajnim zdravljenjem ni nadalje zmanjšalo. Pri približno 2/3 primerov je bilo prenehanje zdravljenja s kvetiapiinom povezano z obratnim učinkom na skupni in prosti hormon T_4 , ne glede na trajanje zdravljenja.

Katarakte/zamotnitev očesne leče

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

Pediatrična populacija

Klinična učinkovitost

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

V študiji, ki je preučevala zdravljenje manije, je bila povprečna sprememba, izračunana po metodi najmanjših kvadratov v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, opredeljena kot izboljšanje celotnega seštevka po YMRS ocenjevalni lestvici (zdravilna učinkovina minus placebo) za kvetiapiin v odmerku 400 mg/dan -5,21 in kvetiapiin v odmerku 600 mg/dan -6,56.

Rezultati za bolnike, ki so se na zdravljenje odzvali (izboljšanje po YMRS ocenjevalni lestvici za vsaj 50 %) so bili 64 % za kvetiapin v odmerku 400 mg/dan, 58 % za kvetiapin v odmerku 600 mg/dan in 37 % v kraku s placebom.

V študiji, ki je preučevala zdravljenje shizofrenije, je bila povprečna sprememba, izračunana po metodi najmanjših kvadratov v primerjavi z izhodiščem celotnega seštevka po PANSS (zdravilna učinkovina minus placebo), za kvetiapin v odmerku 400 mg/dan - 8,16 in za kvetiapin v odmerku 800 mg/dan - 9,29. Glede na število bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, nista bila niti režim z majhnim odmerkom (400 mg/dan) niti režim z velikim odmerkom (800 mg/dan) kvetiapina boljša od placeba glede na odstotek bolnikov, ki so odziv dosegli, kar je opredeljeno kot $\geq 30\%$ zmanjšanje skupnega izhodiščnega seštevka po PANSS. Pri zdravljenju manije in shizofrenije je pri uporabi večjih odmerkov odzivnost na zdravljenje dosegel številsko manjši delež.

V tretjem, kratkotrajnem, s placebom primerjanem kliničnem preskušanju monoterapije s kvetiapiinom v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem pri otrocih in mladostnikih (starih 10 do 17 let) z bipolarno depresijo učinkovitost ni bila dokazana.

Za to starostno skupino ni na voljo podatkov o vzdrževalnem zdravljenju ali o preprečevanju recidiva bolezni.

Klinična varnost

V zgoraj opisanih kratkotrajnih preskušanjih s kvetiapiinom pri pediatričnih bolnikih so bile stopnje ekstrapiramidnih simptomov v preskušanjih naslednje: v preskušanju za shizofrenijo 12,9 % za kvetiapin in 5,3 % za placebo, v preskušanju za bipolarno manijo 3,6 % za kvetiapin in 1,1 % za placebo ter v preskušanju za bipolarno depresijo 1,1 % za kvetiapin in 0 % za placebo. V kliničnem preskušanju za shizofrenijo in bipolarno manijo je $\geq 7\%$ telesne mase pridobilo 17 % bolnikov, zdravljenih s kvetiapiinom, in 2,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo, v preskušanju za bipolarno depresijo pa 13,7 % bolnikov, zdravljenih s kvetiapiinom, in 6,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Stopnje s samomorom povezanih dogodkov v preskušanjih so bile naslednje: pri preskušanju za shizofrenijo 1,4 % za kvetiapin in 1,3 % za placebo, pri preskušanju za bipolarno manijo 1,0 % za kvetiapin in 0 % za placebo ter v preskušanju za bipolarno depresijo 1,1 % za kvetiapin in 0 % za placebo. Med podaljšano fazo spremljanja po zdravljenju pri preskušanju za bipolarno depresijo so zabeležili dva dodatna s samomorom povezana dogodka pri dveh bolnikih; eden od teh bolnikov je v času dogodka prejel kvetiapin.

Dolgoročna varnost

Dodatni podatki o varnosti kvetiapina izhajajo iz odprtega, 26 tedenskega podaljšanja preskušanj, ki so preučevala bolnike z akutnimi primeri bolezni ($n = 380$ bolnikov), v katerem so bolniki prejeli prilagojene odmerke od 400 mg/dan do 800 mg/dan. Pri otrocih in mladostnikih so poročali o zvišanju krvnega tlaka. V primerjavi z odraslimi bolniki so pri otrocih in mladostnikih pogosteje poročali o povečanem apetitu, ekstrapiramidnih simptomih in zvečanju serumskih koncentracij prolaktina (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Kar se tiče pridobivanja telesne mase, so pri prilagoditvi za normalno rast v daljšem obdobju za merjenje klinično pomembne spremembe uporabili povečanje standardnega odklona za najmanj 0,5 od začetne vrednosti indeksa telesne mase (ITM). Kriterij je doseglo 18,3 % bolnikov, zdravljenih s kvetiapiinom najmanj 26 tednov.

5.2 Farmakodinamične lastnosti

Absorpcija

Kvetiapin se po peroralnem dajanju dobro absorbira. Kvetiapin v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem doseže največje koncentracije kvetiapina in norkvetiapina v plazmi približno

6 ur po uporabi (t_{max}). Molarne koncentracije aktivnega presnovka norkvetiapina v stanju dinamičnega ravnovesja predstavljajo 35 % koncentracije, opažene pri kvetiapinu.

V odmerkih do 800 mg, enkrat na dan sta farmakokinetiki kvetiapina in norkvetiapina linearni in sorazmerni z odmerkom. Pri primerjavi dajanja kvetiapina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan z enakim skupnim odmerkom kvetiapinijevega fumarata s takojšnjim sproščanjem (kvetiapin v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem) dvakrat na dan, je površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) ekvivalentna, vendar je največja koncentracija v plazmi (C_{max}) 13 % manjša v stanju dinamičnega ravnovesja. V primerjavi kvetiapina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem s kvetiapienom v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem je AUC presnovka norkvetiapina 18 % nižja.

V študiji, v kateri so preučevali vpliv hrane na biološko uporabnost kvetiapina, so ugotovili, da se pri obroku z visoko vsebnostjo maščobe C_{max} in AUC kvetiapina v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem statistično značilno povišata, C_{max} za približno 50 % in AUC za približno 20 %. Ni mogoče izključiti, da so učinki obroka z visoko vsebnostjo maščob na formulacijo lahko tudi večji. Za primerjavo- lahek obrok ni imel nobenega značilnega vpliva na C_{max} ali AUC kvetiapina. Zdravilo Kvetiapin Accord tablete s podaljšanim sproščanjem je priporočeno jemati enkrat na dan brez hrane.

Porazdelitev

Kvetiapin je približno 83 % vezan na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Kvetiapin se obsežno presnavlja v jetrih. Po dajanju radioaktivno označenega kvetiapina, predstavlja izhodna spojina manj kot 5 % nespremenjene snovi (izhajajoče iz zdravila), v urinu ali blatu.

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

Raziskave *in vitro* kažejo, da kvetiapin in več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapienom) rahlo zavira delovanje encimov človeškega citokroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4. Zaviranje CYP *in vitro* so opazili samo pri koncentracijah, ki za približno 5 do 50 krat presegajo koncentracije opažene v razponu odmerkov 300 mg/dan do 800 mg/dan pri človeku. Dobljeni 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. Študije na živalih kažejo, da lahko kvetiapin inducira encime citokroma P450. V specifični študiji medsebojnega delovanja, pri bolnikih s psihozo, po jemanju kvetiapina niso opazili povečanja aktivnosti citokroma P450.

Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja kvetiapina je približno 7 ur, norkvetiapina pa približno 12 ur. Približno 73 % radioaktivno označenega zdravila se je izločilo v urin in 21 % v blato z manj kot 5 % skupne radioaktivnosti, ki je predstavljala nespremenjeno iz zdravila izhajajočo snov. Povprečna frakcija molarnega odmerka prostega kvetiapina in aktivnega humanega presnovka v plazmi, norkvetiapina, ki se izločita v urinu, je < 5 %.

Posebne skupine bolnikov

Spol

Farmakokinetika kvetiapina se ne razlikuje za moške in ženske.

Starejši bolniki

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

Ledvična okvara

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

Jetrna okvara

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

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki so zbrani pri devetih otrocih starih 10 do 12 let in 12 mladostnikih na ustaljenem zdravljenju s 400 mg kvetiapina (v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem) dvakrat na dan, ki so bili s tem zdravljenjem v stanju dinamičnega ravnovesja. V stanju dinamičnega ravnovesja so bili normalizirani odmerki plazemskih vrednosti matične spojine, kvetiapina, pri otrocih in mladostnikih (starih 10 do 17 let) podobni kot pri odraslih. Vendar pa je bila C_{max} pri otrocih na zgornjem delu razpona opaženega pri odraslih. AUC in C_{max} aktivnega presnovka, norkvetiapina, sta bili višji, za približno 62 % in 49 % pri otrocih (starih 10 do 12 let) ter 28 % in 14 % pri mladostnikih (starih 13 do 17 let), v primerjavi z odraslimi.

Informacije za kvetiapin v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem za otroke in mladostnike niso na voljo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

pri podganah so opazili nalaganje pigmenta v žlezo ščitnico, pri opicah vrste *Cynomolgus* so opazili hipertrofijo folikularnih celic ščitnice, zmanjšanje koncentracije T3 v plazmi, zmanjšanje koncentracije hemoglobina in zmanjšanje števila eritrocitov in levkocitov; pri psih pa zamotnitev očesne leče in katarakte (za katarakte/zamotnitev očesne leče glejte poglavje 5.1).

V preskušanju embriofetalnih toksičnih učinkov pri kuncih je bila pogostnost pojava karpalnega/tarznega upogiba plodu večja. Ta učinek se je pojavil skupaj z učinki na brejo mater, kot je zmanjšana telesna masa. Ti učinki so bili opaženi pri izpostavljenosti matere odmerkom, enakim ali nekoliko višjim od najvišjega terapevtskega odmerka pri človeku. Relevantnost te ugotovitve za ljudi ni znana.

V študiji plodnosti pri podganah so bili opaženi marginalno zmanjšanje plodnosti samcev in psevdobrejost, podaljšano obdobje diestrusa, daljši prekoitalni interval in zmanjšan delež brejosti. Ti učinki so povezani z zvišano ravno prolaktina in niso neposredno relevantni za ljudi zaradi medvrstnih razlik v hormonskem nadzoru reprodukcije.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

laktoza monohidrat
hipromeloza
natrijev klorid
povidon K 30
silicizirana mikrokristalna celuloza (mikrokristalna celuloza in koloidni brezvodni silicijev dioksid)
smukec
magnezijev stearat

Obloga:**Sestava pomožne snovi Opadry II 85F540003 rožnata:**

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350 (E1521)
smukec
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje v pretisnih omotih iz PVC/PVDC-aluminija ali OPA/aluminij/PVC-aluminija. Velikosti pakiranja so 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 in 100 tablet na pakiranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
Warszawa, 02-677
Poljska

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/12/00859/016-033

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 30.03.2012

Datum zadnjega podaljšanja: 03.12.2019

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.05.2021