

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

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

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom: 14 mg laktoze na tableto.

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem zdravila Kvelux SR 150 mg vsebuje 150 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožna snov z znanim učinkom: 42 mg laktoze na tableto.

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem zdravila Kvelux SR 200 mg vsebuje 200 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožna snov z znanim učinkom: 56 mg laktoze na tableto.

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem zdravila Kvelux SR 300 mg vsebuje 300 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožna snov z znanim učinkom: 85 mg laktoze na tableto.

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem zdravila Kvelux SR 400 mg vsebuje 400 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožna snov z znanim učinkom: 113 mg laktoze na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

50 mg: bele do skoraj bele, okrogle, bikonveksne tablete, premera 7,1 mm in debeline 3,2 mm, z vtisnjeno »50« na eni strani.

150 mg: bele do skoraj bele, podolgovate, bikonveksne tablete, dolžine 13,6 mm, širine 6,6 mm in debeline 4,2 mm, z vtisnjeno »150« na eni strani.

200 mg: bele do skoraj bele, podolgovate, bikonveksne tablete, dolžine 15,2 mm, širine 7,7 mm in debeline 4,8 mm, z vtisnjeno »200« na eni strani.

300 mg: bele do skoraj bele, podolgovate, bikonveksne tablete, dolžine 18,2 mm, širine 8,2 mm in debeline 5,4 mm, z vtisnjeno »300« na eni strani.

400 mg: bele do skoraj bele, ovalne, bikonveksne tablete, dolžine 20,7 mm, širine 10,2 mm in debeline 6,3 mm, z vtisnjeno »400« na eni strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kvelux SR je indicirano za:

- zdravljenje shizofrenije
- zdravljenje bipolarnе motnje:
  - zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji.
  - zdravljenje epizod velike depresije pri bipolarni motnji.
  - preprečevanje ponavljanja epizod manije ali depresije pri bolnikih z bipolarno motnjo, ki so se predhodno odzvali na zdravljenje s kvetiapiinom.
- dodatno zdravljenje epizod velike depresije pri bolnikih z veliko depresivno motnjo (MDD – *Major Depressive Disorder*), ki so imeli suboptimalen odziv na monoterapijo z antidepressivi (glejte poglavje 5.1). Pred začetkom zdravljenja naj klinični zdravnik upošteva varnostni profil kvetiapina (glejte poglavje 4.4).

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

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

### **Odrasli:**

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

Zdravilo Kvelux SR je treba dati vsaj eno uro pred obrokom. Dnevni odmerek ob začetku zdravljenja je 300 mg 1. dan in 600 mg 2. dan. Priporočeni dnevni odmerek je 600 mg. Če je to klinično upravičeno, ga lahko povečate na 800 mg dnevno. Odmerek morate prilagajati v učinkovitem razponu od 400 do 800 mg dnevno, odvisno od kliničnega odziva in kako ga bolnik prenaša. Za vzdrževalno zdravljenje pri shizofreniji ni potrebna prilagoditev odmerka.

#### **Za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji**

Zdravilo Kvelux SR je treba dati pred spanjem. Skupni dnevni odmerki prve štiri dni zdravljenja so 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan). Priporočeni dnevni odmerek je 300 mg. V kliničnih preskušanjih 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. Odmerke, večje od 300 mg, lahko uvede zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bipolarnе motnje. Klinična preskušanja so pokazala, da lahko pri posameznih bolnikih, če nas skrbi toleranca, razmislimo o zmanjšanju odmerka na minimalno 200 mg.

#### **Za preprečevanje ponovitev bipolarnе motnje**

Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje bipolarnе motnje z zdravilom Kvelux SR, je za preprečevanje ponovitev maničnih, depresivnih ali mešanih epizod pri bipolarni motnji priporočljivo zdravljenje nadaljevati z enakim odmerkom, ki se vzame pred spanjem. Odmerek je mogoče prilagoditi glede na klinični odziv in prenašanje posameznega bolnika v razponu od 300 do 800 mg/dan. Pomembno je, da za vzdrževalno zdravljenje uporabimo najmanjši še učinkoviti odmerek zdravila.

#### **Kot dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri MDD:**

Zdravilo Kvelux SR je treba dati pred spanjem. Dnevni odmerek ob začetku zdravljenja je 50 mg 1. in 2. dan in 150 mg 3. in 4. dan. V kratkotrajnih preskušanjih kot dodatno zdravilo (z amitriptilinom, bupropionom, citalopramom, duloksetinom, escitalopramom, fluoksetinom, paroksetinom, sertralinom in venlafaksinom – glejte poglavje 5.1) je bil antidepressivni učinek opažen pri 150 in 300 mg/dan in pri 50 mg/dan v kratkotrajnih preskušanjih monoterapije. Pri večjih odmerkih se poveča tudi tveganje za neželene učinke. Zdravniki morajo zato zagotoviti, da se za zdravljenje uporablja najnižji učinkoviti odmerek, začeni s 50 mg/dan.

Potreba po povečanju odmerka s 150 na 300 mg/dan mora temeljiti na oceni posameznega bolnika.

***Prehod s tablet kvetiapina s takojšnjim sproščanjem:***

Da bi bilo odmerjanje priložnejše, lahko bolniki, ki se trenutno zdravijo z deljenimi odmerki kvetiapina v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem, preidejo na zdravilo Kvelux SR v ekvivalentnem skupnem dnevnom odmerku z jemanjem enkrat dnevno.

Morda bo potrebno individualno prilagajanje odmerka.

***Starejši:***

Tako kot druge antipsihotike in antidepresive, moramo tudi zdravilo Kvelux SR pri starejših bolnikih uporabljati previdno, zlasti v začetnem obdobju odmerjanja zdravila. Hitrost povečevanja odmerka zdravila Kvelux SR mora biti manjša in dnevni terapevtski odmerek manjši kot pri mlajših bolnikih. V primerjavi z mlajšimi bolniki je srednji plazemski očistek kvetiapina pri starejših zmanjšan za 30 % do 50 %. Pri starejših bolnikih začnite z odmerkom 50 mg/dan. Odmerek je mogoče povečevati v korakih po 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, odvisno od bolnikovega individualnega kliničnega odziva in prenašanja.

Pri starejših bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami pri MDD začnite odmerjanje od 1. do 3. dne s 50 mg/dan, ki ga 4. dan povečajte na 100 mg/dan in 8. dan na 150 mg/dan .

Uporabite najnižji učinkoviti odmerek, začeni s 50 mg/dan. Glede na oceno posameznega bolnika je odmerek mogoče povečati na 300 mg/dan, vendar tega ne storite pred 22. dnevom zdravljenja.

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

***Pediatrična populacija***

Zdravila Kvelux SR ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni podatkov, ki bi podpirali uporabo v tej starostni skupini. Razpoložljive ugotovitve iz 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 Kvelux SR uporabljati previdno, še posebej v začetnem obdobju zdravljenja. Pri bolnikih z okvaro jeter je treba zdravljenje začeti s 50 mg/dan. Odmerek je mogoče povečevati v korakih po 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, odvisno od bolnikovega individualnega kliničnega odziva in prenašanja.

**Način uporabe**

Zdravilo Kvelux SR je treba jemati enkrat dnevno brez hrane. Tablete je treba pogoltniti cele. Ne sme se jih prelomiti, žvečiti ali drobiti.

**4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno 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 Kvelux SR več indikacij, je treba upoštevati varnostni profil glede na diagnozo posameznega bolnika in uporabljeni odmerki. Dolgoročna učinkovitost in varnost pri bolnikih z MDD nista bili ocenjeni v primeru uporabe kot dodatno zdravljenje, ocenjeni pa sta bili dolgoročna učinkovitost in varnost pri monoterapiji odraslih bolnikov (glejte poglavje 5.1).

### **Pediatrična populacija**

Kvetiapina ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni podatkov, ki bi podpirali njegovo uporabo v tej starostni skupini. Klinična preskušanja s kvetiapiinom so pokazala, da so poleg znanega varnostnega profila, ugotovljenega pri odraslih (glejte poglavje 4.8), nekateri neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih pogostejši kot pri odraslih (povečan apetit, zvišanja ravni prolaktina v serumu, bruhanje, rinitis in sinkopa) ali pa imajo lahko za otroke in mladostnike drugačne posledice (ekstrapiramidni simptomi in razdražljivost). Pojavil se je tudi en neželen učinek, o katerem pred tem niso poročali v študijah pri odraslih (zvišan krvni tlak). Pri otrocih in mladostnikih so opazili tudi spremembe v preiskavah delovanja ščitnice.

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

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

Poleg tega morajo zdravniki zaradi znanih dejavnikov tveganja pri zdravljeni boleznih upoštevati možno tveganje za s samomorom povezane dogodke po nenadni prekinitvi zdravljenja s kvetiapiinom.

Tudi druga psihiatrična stanja, za katera se predpisuje kvetiapiin, so lahko povezana s povečanim tveganjem za s samomorom povezane dogodke. Ta stanja so lahko dodatno prisotna poleg epizod velike depresije. Zato je treba pri zdravljenju drugih psihiatričnih motenj upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju epizod velike depresije.

Znano je, da je tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskus samomora večje pri bolnikih z anamnezo dogodkov, povezanih s samomorom ali pri bolnikih, pri katerih je pred začetkom zdravljenja v veliki meri prisotno samomorilno razmišljanje. Takšne bolnike je treba med zdravljenjem natančno spremljati. Metaanaliza s placebom kontroliranih 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, zlasti po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršno koli

klinično poslabšanje, samomorilno vedenje ali razmišljanje in neobičajne vedenjske spremembe. Če se pojavijo takšni simptomi, se morajo nemudoma posvetovati z zdravnikom.

V kratkotrajnejših s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri bolnikih z epizodami velike depresije pri bipolarni motnji so ugotovili večje tveganje za s samomorom povezane dogodke pri mladih odraslih bolnikih (mlajših od 25 let), ki so prejeli kvetiapin (3,0 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (0 %). V kliničnih študijah pri bolnikih z MDD je bila pogostnost s samomorom povezanih dogodkov pri mladostnikih (mlajših od 25 let) 2,1 % (3/144) za kvetiapin in 1,3% (1/75) za placebo.

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 podpoglavje Hiperglikemija) 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 epizod velike 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 sedel ali stal pri miru. Pojav tega je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, ki se jim pojavijo ti simptomi, lahko povečanje odmerka škoduje.

### ***Tardivna diskinezija:***

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

### ***Zaspanost in omotica:***

Zdravljenje s kvetiapinom je bilo povezano z zaspanostjo in povezanimi 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, ki se jim pojavi zelo izrazita zaspanost, lahko potrebujejo pogostejše preglede vsaj 2 tedna od pojava zaspanosti ali dokler se simptomi ne izboljšajo; v poštev lahko pride tudi prekinitev zdravljenja.

### ***Ortostatska hipotenzija***

Zdravljenje s kvetiapinom 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.

Kvetiapin 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 se zdravili s kvetiapiinom so poročali o sindromu apneje med spanjem. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralce osrednjega živčnega sistema in imajo v anamnezi ali pri njih obstaja tveganje za apnejo med spanjem, kot so npr. bolniki s prekomerno telesno maso/močno prekomerno telesno maso ali so moškega spola, je treba kvetiapiin uporabljati previdno.

### ***Konvulzije***

V kontroliranih kliničnih preskušanjih se incidenca konvulzij med prejemniki kvetiapina in placeba ni razlikovala. Podatkov o incidenci konvulzij pri bolnikih z anamnezo epileptičnih napadov ni. Tako kot pri drugih antipsihotičnih zdravilih je priporočljiva previdnost pri zdravljenju bolnikov z anamnezo epileptičnih napadov (glejte poglavje 4.8).

### ***Nevroleptični maligni sindrom:***

Nevroleptični maligni sindrom povezujejo z antipsihotičnim zdravljenjem, vključno s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.8) Klinični znaki sindroma vključujejo hipertermijo, spremembe psihičnega statusa, mišično togost, avtonomno nestabilnost in povečane vrednosti kreatin-fosfokinaze. Če se pojavijo znaki nevroleptičnega malignega sindroma, je treba 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 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 manjše število belih krvnih celic in predhodna, z zdravili povzročena nevtropenija.

Vendar pa so se nekateri primeri pojavili tudi pri bolnikih brez predhodno prisotnih dejavnikov tveganja. Pri bolnikih s številom nevtrofilcev  $< 1,0 \times 10^9/l$  je treba uporabo kvetiapina prekiniti. Bolnike je treba 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, naj nemudoma obvestijo zdravnika, če se jim kadarkoli med zdravljenjem s kvetiapiinom pojavijo znaki/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***

Norkvetiapiin, aktivni presnovek kvetiapina ima zmerno do močno afiniteto za več podtipov muskarinskih receptorjev. To prispeva k neželenim učinkom, ki odražajo antiholinergične učinke pri uporabi kvetiapina v skladu s priporočenimi odmerki, pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki imajo antiholinergične učinke in pri ugotovitvi prekomernega odmerka.

Kvetiapiin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki imajo antiholinergične (muskarinske) učinke. Kvetiapiin je treba uporabljati previdno pri bolnikih s trenutno diagnozo ali pri bolnikih, ki imajo v anamnezi urinsko retenco, klinično pomembno hipertrofijo prostate, obstrukcijo črevesja ali povezana stanja, zvišan očesni pritisk ali glavkom zaprtega zakotja (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 kvetiapinom. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, se lahko zdravljenje s kvetiapinom uvede samo, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapinom večje kot tveganja pri prekinitvi zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna, in po potrebi se lahko induktor nadomesti z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom).

**Telesna masa**

Pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapinom, je bilo opisano povečanje telesne mase. Zato je te bolnike treba kontrolirati in jih obravnavati, 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 povezani 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 kvetiapinom, je treba spremljati glede znakov in simptomov hiperglikemije (npr. polidipsije, poliurije, polifagije in šibkosti), bolnike, ki imajo sladkorno bolezen ali dejavnike tveganja zanjo, pa redno kontrolirati, da bi odkrili poslabšanje urejenosti glukoze. Redno je treba kontrolirati telesno maso.

**Lipidi:**

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

**Podaljšanje intervala QT**

V kliničnih preskušanjih in pri uporabi v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila kvetiapin ni bil povezan s stalnim povečanjem 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 kvetiapinu potrebna previdnost pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi ali družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT. Poleg tega je potrebna previdnost, če se kvetiapin predpiše skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, ali z drugimi nevroleptiki, posebej pri starejših, 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**

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 kvetiapinom.

**Odtegnitev:**

Akutni odtegnitveni simptomi, kot so nespečnost, občutek slabosti (navzea), glavobol, diareja, bruhanje, omotica in razdražljivost, so bili opisani po nenadnem prenehanju zdravljenja s

kvetiapiinom. Priporoča se postopno, najmanj eno- ali dvotedensko, ukinjanje 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. Povečanega tveganja ni mogoče izključiti pri drugih antipsihotikih in drugih populacijah bolnikov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap je treba kvetiapin uporabljati previdno.

V metaanalizi atipičnih antipsihotikov so poročali, da je pri starejših bolnikih, ki imajo z demenco povezano psihozo, 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.

***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 smrtne primere pri bolnikih z večjim tveganjem za zaporo črevesa, vključno s tistimi, ki so sočasno prejeli več zdravil, ki zmanjšujejo motiliteto črevesa, ne glede na to, ali so poročali o simptomih zaprtosti. 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 treba pred in med zdravljenjem s kvetiapiinom opredeliti vse dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo ter izvesti ustrezne preventivne ukrepe.

***Pankreatitis***

O pankreatitisu so poročali v kliničnih preskušanjih in 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 ravni trigliceridov (glejte poglavje 4.4), žolčni kamni in uživanje alkohola.

***Dodatne informacije***

Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z divalproeksom 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 pokazali aditivni učinek v 3. tednu.



**Laktoza:**

Tablete s podaljšanim sproščanjem Kvelux SR vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

**Nepravilna uporaba in zloraba**

Poročali so o primerih nepravilne uporabe in zlorabe. Pri predpisovanju kvetiapina bolnikom, ki imajo v anamnezi zlorabo alkohola ali zdravil, bo morda potrebna previdnost.

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

Glede na primarne učinke kvetiapina na osrednji živčni sistem je potrebna previdnost pri uporabi kvetiapina v kombinaciji z drugimi zdravili s centralnim delovanjem in uživanjem alkohola.

Pri bolnikih, ki prejemajo 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 študiji interakcij pri 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. Med zdravljenjem s kvetiapihom tudi ni priporočeno pitje 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 poveča očistek kvetiapina. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapinu (izmerjeno z AUC) v povprečju na 13 % izpostavljenost glede na uporabo samega kvetiapina; pri nekaterih bolnikih so opazili še večji učinek. Zaradi tega medsebojnega delovanja lahko pride do nižjih plazemskih koncentracij, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapihom. Sočasno zdravljenje s kvetiapihom in fenitoinom (ki je tudi induktor mikrosomskih encimov) povzroči izrazito povečanje očistka kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, se lahko zdravljenje s kvetiapihom uvede samo, 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, se lahko induktor nadomesti z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijev valproat) (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 kvetiapihom ne spremeni.

V 6-tedenski randomizirani študiji litija in kvetiapina v primerjavi s placebom in kvetiapihom pri odraslih bolnikih z akutno manijo so v skupini z dodatkom litija opažali 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 pri otrocih in mladostnikih, ki so prejeli valproat, kvetiapin ali oba, je ugotovila večjo incidenco levkopenije in nevtropenije v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje, kot v skupinah, ki sta prejeli monoterapijo.

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

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

Poročajo o lažno pozitivnih rezultatih encimskih preiskav (EIA) za določanje metadona in tricikličnih antidepresivov 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 (t.j. med 300–1000 izidov nosečnosti), vključno s posameznimi poročili in nekaj opazovalnimi študijami, ne kaže povečanega tveganja za pojav malformacij zaradi zdravljenja. Kljub temu na podlagi vseh podatkov, ki so na voljo, ni mogoče narediti dokončnega sklepa. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Kvetiapin se sme zato uporabljati med nosečnostjo samo, 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 je izločanje kvetiapina v terapevtskih odmerkih nekonsistentno. Zaradi pomanjkanja zanesljivih podatkov se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja s kvetiapinom, upošteva se koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

##### Plodnost

Učinkov kvetiapina na plodnost pri človeku niso ocenili. Pri podganah so ugotovili učinke, povezane z zvišanjem ravni 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 treba bolnikom svetovati, da ne vozijo ali upravljajo strojev, dokler ni znana njihova individualna dovzetnost za te učinke.

#### **4.8 Neželeni učinki**

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

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

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni (od  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki (od  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	znižan hemoglobin <sup>2</sup>	levkopenija <sup>1,28</sup> , zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje števila eozinofilcev <sup>27</sup>	nevtropenija <sup>1</sup> , trombocitopenija, anemija, zmanjšano število trombocitov <sup>13</sup>	agranulocitosa <sup>26</sup>		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost (vključno z alergijskimi kožnimi reakcijami)		anafilaktična reakcija <sup>5</sup>	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>		hiperprolaktinmija <sup>15</sup> , znižanje celotnega T4 <sup>24</sup> , znižanje prostega T4 <sup>24</sup> , znižanje celotnega T3 <sup>24</sup> , zvišanje TSH <sup>24</sup>	znižanje prostega T3 <sup>24</sup> , hipotiroidizem <sup>21</sup>		neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zvišanje koncentracije trigliceridov v serumu <sup>10,30</sup> , zvišanje celotnega holesterola (pretežno holesterola LDL) <sup>11,30</sup> , znižanje holesterola HDL <sup>17,30</sup> , povečanje telesne mase <sup>8,30</sup>	povečan apetit, zvišanje glukoze v krvi do hiperglikemične ravni <sup>6,30</sup>	hiponatriemija <sup>19</sup> , sladkorna bolezen <sup>1,5</sup> , poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni	metabolični sindrom <sup>29</sup>		
<i>Psihiatrične motnje</i>		nenormalne sanje in nočne		somnambulizem in		

		more, samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje <sup>20</sup>		podobne reakcije, npr. govorjenje med spanjem ali s spanjem povezana motnja hranjenja		
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica <sup>4, 16</sup> , zaspanost <sup>2, 16</sup> , glavobol, ekstrapiramidni simptomi <sup>1, 21</sup>	disartrijska	konvulzije <sup>1</sup> , sindrom nemirnih nog, tardivna diskinezija <sup>1, 5</sup> , sinkopa <sup>4, 16</sup>			
<i>Srčne bolezni</i>		tahikardija <sup>4</sup> , palpitacije <sup>23</sup>	podaljšanje intervala QT <sup>1, 12, 18</sup> , bradikardija <sup>32</sup>			kardiomiopatija, miokarditis
<i>Očesne bolezni</i>		zamegljen vid				
<i>Žilne bolezni</i>		ortostatska hipotenzija <sup>4, 16</sup>		venska tromboembolija <sup>1</sup>		možganska kap <sup>33</sup>
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja <sup>23</sup>	rinitis			
<i>Bolezni prebavil</i>	suha usta	zaprtje, dispepsija, bruhanje <sup>25</sup>	disfagija <sup>7</sup>	pankreatitis <sup>1</sup> , zaprtost in zapora črevesa/ileus		
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) v serumu <sup>3</sup> , zvišanja vrednosti gamma-GT <sup>3</sup>	zvišanje aspartataminotransferaze (AST) v serumu <sup>3</sup>	zlatenica <sup>5</sup> , hepatitis		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>					angioedem <sup>5</sup> , Stevens-Johnsonov sindrom <sup>5</sup>	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS), kožni vaskulitis
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>					rabdomioliza	
<i>Bolezni sečil</i>			zadrževanje urina			
<i>Motnje v času</i>						neonatalni

<i>nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</i>						odtegnitveni sindrom <sup>31</sup>
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			spolna disfunkcija	priapizem, galaktoreja, otekanje prsi, menstrualne motnje		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	odtegnitveni (prekinitveni) simptomi <sup>1,9</sup>	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		nevroleptični maligni sindrom <sup>1</sup> , hipotermija		
<i>Preiskave</i>				zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi <sup>14</sup>		

(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 ravni (premik od običajne do >3X ULN kadarkoli) serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama-GT. Ta zvišanja so bila med nadaljevanjem zdravljenja s kvetiapinom ponavadi reverzibilna.

(4) 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 samo podatke, pridobljene po prihodu kvetiapina v obliki s takojšnjim sproščanjem na trg.

(6) Glukoza v krvi na tešče  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) ali glukoza v krvi, ki ni izmerjena na tešče,  $\geq 200$  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 akutnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih (monoterapija), kjer so ocenjevali odtegnitvene simptome, so opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, slabost, glavobol, diarejo, bruhanje, omotico in razdražljivost. Incidenca reakcij se je pomembno zmanjšala po enem tednu po odtegnitvi.

(10) Trigliceridi  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (bolniki, stari  $\geq 18$  let) ali  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru.

(11) Holesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (bolniki, stari  $\geq 18$  let) ali  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru. Povečanje ravni LDL-holesterola  $\geq 30$  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 vsaj eni meritvi  $\leq 100 \times 10^9/l$ .

(14) Na podlagi poročil o neželenih učinkih v kliničnih preskušanjih. Zvišanje krvnih vrednosti kreatin fosfokinaze, ki ni povezana z malignim nevroleptičnim sindromom.

(15) Koncentracija prolaktina (bolniki v starosti > 18 let): > 20  $\mu$ g/l moški (> 869,56 pmol/l), > 30  $\mu$ g/l (> 1304,34 pmol/l) ženske kadarkoli.

(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) Pogostnost bolnikov, ki imajo spremembo intervala QTc iz  $< 450$  msec na  $\geq 450$  msec z  $\geq 30$  msec povečanjem. V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom sta bili povprečna sprememba in incidenca bolnikov, ki imajo klinično signifikantno spremembo QTc, podobni za placebo in kvetiapiin.

(19) Sprememba z  $> 132$  mmol/l na  $\leq 132$  mmol/l ob vsaj enimeritvi.

(20) Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilnega vedenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

(21) Glejte poglavje 5.1.

(22) Znižanje ravni hemoglobina na  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) pri moških in  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) pri ženskah se je vsaj enkrat pojavilo pri 11 % bolnikov, ki so prejeli kvetiapiin v vseh preskušanjih, vključno z odprtimi deli preskušanj. Pri teh bolnikih je bilo povprečno največje znižanje ravni hemoglobina kadarkoli  $-1,50$  g/dl.

(23) O tem so pogosto poročali v primerih tahikardije, omotice, ortostatske hipotenzije in/ali obstoječe bolezni srca ali dihal.

(24) Na podlagi sprememb od normalne izhodiščne do potencialno klinično pomembne vrednosti kadarkoli po izhodišču v vseh preskušanjih. Spremembe ravni 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  $\geq 65$  let).

(26) Na podlagi spremembe števila nevtrofilcev z  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  izhodiščno na  $< 0,5 \times 10^9/l$  kadarkoli med zdravljenjem in na podlagi bolnikov s hudo nevtropenijo ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) in okužbo tekom vseh kliničnih preskušanj s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.4).

(27) Na podlagi sprememb od normalnih izhodiščnih vrednosti do potencialno klinično pomembnih vrednosti kadarkoli v kliničnih preskušanjih. Spremembe ravni eozinofilcev so opredeljene kot  $> 1 \times 10^9$  celic/l kadarkoli.

(28) Na podlagi sprememb od normalnih izhodiščnih vrednosti do potencialno klinično pomembnih vrednost kadarkoli v kliničnih preskušanjih. Spremembe ravni belih krvničk so opredeljene kot  $\leq 3 \times 10^9$  celic/l kadarkoli.

(29) Na podlagi poročil o neželenih učinkih metabolnega sindroma iz vseh kliničnih preskušanj s kvetiapiinom.

(30) V kliničnih študijah 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 lahko jo spremljata hipotenzija in/ali sinkopa. Pogostnost temelji na zabeleženih neželenih učinkih bradikardije in povezanih dogodkov v vseh kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom.

(33) Na podlagi ene retrospektivne nerandomizirane epidemiološke študije.

O primerih podaljšanja intervala QT, ventrikularne aritmije, nenadne nepojasnjene smrti, srčnega zastoja in »torsades de pointes« so poročali pri uporabi nevroleptikov in se smatrajo za 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 kožnim izpuščajem 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**

Pogostnosti neželenih učinkov so razvrščene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni endokrinega sistema	zvišanje prolaktina <sup>1</sup>	
Presnovne in prehranske motnje	povečan apetit	
Bolezni živčevja	ekstrapiramidni simptomi <sup>3,4</sup>	sinkopa
Žilne bolezni	zvišan krvni tlak <sup>2</sup>	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinitis
Bolezni prebavil	bruhanje	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		razdražljivost <sup>3</sup>

1. 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 (od 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.

#### 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 kateremkoli 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 zdravilne učinkovine, tj. zaspanost in sedacija, tahikardija, hipotenzija in antiholinergični učinki.

Preveliko odmerjanje lahko pripelje do podaljšanja intervala QT, konvulzij, *statusa epilepticusa*, rabdomiolize, 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).

## 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 nege, 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 očitnim antiholinergičnim sindromom zdravi z uporabo fizostigmina 1–2 mg (ob stalni kontroli z EKG). To ni priporočljivo kot standardno zdravljenje in zaradi potencialnega negativnega učinka fizostigmina na prevodnost srca. Fizostigmin se lahko uporablja samo, če ni nobenih sprememb v EKG. Fizostigmina se ne sme uporabljati v primeru aritmij, katerih koli stopenj srčnega bloka ali razširitve QRS.

Čeprav možnosti preprečevanja absorpcije prevelikih odmerkov niso preučevali, se lahko pri hudih zastupitvah razmisli tudi o možnosti izpiranja želodca in se izvede, če je mogoče, v eni uri po zaužitju. V poštev pride tudi uporaba aktivnega oglja.

V primerih prevelikega odmerjanja kvetiapina je treba refraktarno hipotenzijo zdraviti z ustreznimi ukrepi, npr. intravenskimi tekočinami in/ali simpatikomimetičnimi zdravili. Uporabe adrenalina in dopamina se ne priporoča, ker lahko beta-stimulacija v primeru alfa-blokade s kvetiapihom poslabša hipotenzijo.

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.

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

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki; diazepini, oksazepini, tiazepini in oksepini.  
Oznaka ATC: N05A H04

#### *Mehanizem delovanja*

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin in norkvetiapin, njegov aktivni presnovek v človeški plazmi, delujeta na širok spekter nevrottransmiterskih receptorjev. Kvetiapin in norkvetiapin imata afiniteto za možganske receptorje za serotonin (5HT<sub>2</sub>) in dopamin (D<sub>1</sub> in D<sub>2</sub>). Domnevno ta kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje in večja selektivnost za receptorje 5HT<sub>2</sub> v primerjavi z receptorji D<sub>2</sub> prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim kvetiapina in majhni nagnjenosti k ekstrapiramidnim neželenim učinkom (EPU) v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Poleg tega ima norkvetiapin visoko afiniteto do transporterja za norepinefrin (NET). Kvetiapin in norkvetiapin nimata upoštevanja vredne afinitete za benzodiazepinske receptorje, imata pa veliko afiniteto za histaminergične receptorje in adrenergične receptorje alfa<sub>1</sub>, zmerno afiniteto za adrenergične receptorje alfa<sub>2</sub>. Kvetiapin ima tudi majhno afiniteto ali je nima, za muskarinske receptorje, medtem ko ima



norkvetiapin zmerno do veliko afiniteto za več muskarinskih receptorjev, ki lahko pojasnijo antiholinergične (muskarinske) učinke. K terapevski antidepressivni učinkovitosti kvetiapina morda pripomore norkvetiapin z zavrtjem NET in delnim agonističnim delovanjem na mestih 5HT1A.

### ***Farmakodinamični učinki***

Kvetiapin je aktiven 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. V odmerkih, ki učinkovito blokirajo dopaminske receptorje D2, povzroči kvetiapin le šibko katalepsijo. Kvetiapin je selektiven za limbični sistem; to se kaže po kronični uporabi z depolarizacijsko blokado mezolimbicnih, ne pa nigrostriatnih nevronov, ki vsebujejo dopamin. Pri opicah vrste Cebus, senzibiliziranih s haloperidolom ali ki še niso prejemale zdravil, kaže kvetiapin po akutni in kronični uporabi minimalno tveganje za distonijo (glejte poglavje 4.8).

### ***Klinična učinkovitost***

#### **Shizofrenija**

Učinkovitost kvetiapina s podaljšanim sproščanjem pri zdravljenju shizofrenije je bila prikazana v 6-tedenskem preskušanju, kontroliranim s placebom, pri bolnikih, ki ustrezajo kriterijem DSM-IV za shizofrenijo, in v študiji prehoda s kvetiapina s takojšnjim sproščanjem na kvetiapin s podaljšanim sproščanjem z aktivno kontrolo pri klinično stabilnih ambulantnih bolnikih s shizofrenijo.

Primarna spremenljivka izida pri preskušanju, kontroliranim s placebom, je bila sprememba od izhodišča do končne ocene s skupnim številom točk po PANSS. Kvetiapin s podaljšanim sproščanjem v odmerkih 400 mg/dan, 600 mg/dan in 800 mg/dan je bil povezan s statistično pomembnimi izboljšavami psihotičnih simptomov v primerjavi s placebom. Učinek pri odmerkih 600 mg in 800 mg je bil večji kot pri odmerku 400 mg. V 6-tedenski študiji prehoda z aktivno kontrolo je bila primarna spremenljivka izida delež bolnikov, pri katerih učinkovitost ni bila zadostna, tj. bolnikov, ki so študijo zaradi nezadostne učinkovitosti prekinili ali pri katerih se je celotni seštevek po PANSS v primerjavi z randomizacijo na kateremkoli pregledu povečal za 20 % ali več. Pri bolnikih, stabiliziranih na 400 do 800 mg kvetiapina s takojšnjim sproščanjem, se je učinkovitost ohranila, ko so prešli na enak dnevni odmerek kvetiapina s podaljšanim sproščanjem enkrat dnevno.

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

#### **Bipolarna motnja**

Pri zdravljenju zmernih do hudih epizod manije je kvetiapin v dveh preskušanjih monoterapije po 3 in 12 tednih manične simptome zmanjšal učinkoviteje kot placebo. Učinkovitost kvetiapina s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom je bila dokazana s statistično značilnostjo v dodatni 3-tedenski študiji. Kvetiapin s podaljšanim sproščanjem so uporabljali v odmerkih od 400 do 800 mg/dan in povprečni odmerek je bil približno 600

mg/dan. Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z divalproeksom ali litijem pri zdravljenju akutnih epizod zmerne do hude manije pri 3 in 6 tednih so omejeni; kombinirano zdravljenje pa so bolniki dobro prenašali. Podatki so pokazali aditivni učinek v 3. tednu. Druga študija ni pokazala aditivnega učinka po 6 tednih.

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

V štirih dodatnih 8-tedenskih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z zmernimi do hudimi depresivnimi epizodami v okviru bipolarnе motnje I ali II je bil kvetiapin s takojšnjim sproščanjem 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 s takojšnjim sproščanjem, in tistimi, ki so dobivali odmerek 600 mg.

V nadaljevalni fazi dveh od teh študij je bilo dokazano, da je dolgotrajno zdravljenje bolnikov, ki so se odzvali na kvetiapin s takojšnjim sproščanjem 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 razpoloženskimi epizodami. Kombinacija s kvetiapinom je čas do recidiva katerekoli motnje razpoloženja (manične, mešane ali depresivne) podaljšala bolj kot monoterapija s stabilizatorji razpoloženja. Kvetiapin so uporabljali dvakrat dnevno 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 v primerjavi s placebom in kvetiapinom s podaljšanim sproščanjem pri odraslih bolnikih z akutno manijo je bila razlika v povprečnem izboljšanju po lestvici YMRS med skupino z dodatkom litija in skupino z dodatkom placeba 2,8 točke, razlika v odstotku odzivnih bolnikov (odzivnost je bila opredeljena kot 50 % izboljšanje v primerjavi z izhodiščnim YMRS) pa je bila 11 % (79 % v skupini z dodatkom litija in 68 % v skupini z dodatkom placeba).

V eni dolgoročni študiji (do 2 leti zdravljenja), ki je ocenjevala preprečevanje recidivov pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi razpoloženskimi epizodami, je bil kvetiapin pri bolnikih z bipolarno motnjo I boljši od placeba, 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 kvetiapinom, rezultati primerjave nadaljevalnega zdravljenja s kvetiapinom in prehoda na litij kažejo, da prehod na litij ni povezan s podaljšanjem časa do naslednjega recidiva motnje razpoloženja.

### **Epizode velike depresije pri MDD**

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

Dolgoročna učinkovitost in varnost pri bolnikih z MDD nista bili ocenjeni kot dodatno zdravljenje, vendar pa sta bili dolgoročna učinkovitost in varnost ocenjeni pri odraslih bolnikih kot monoterapija (glejte spodaj).

Naslednje študije so bile izvedene s kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem kot monoterapijo, vendar je kvetiapiin s podaljšanim sproščanjem indiciran samo za uporabo kot dodatno zdravilo:

V treh od štirih kratkotrajnih (do 8 tednov) študij monoterapije je kvetiapiin s podaljšanim sproščanjem 50 mg, 150 mg in 300 mg/dan pri bolnikih z MDD v primerjavi s placebom pokazal superiorno učinkovitost za zmanjšanje depresivnih simptomov, merjeno s celotno oceno 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 recidivov z monoterapijo so bolnike z depresivnimi epizodami, vsaj 12 tednov stabilizirane v odprti fazi zdravljenja s kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem, randomizirali na kvetiapiin s podaljšanim sproščanjem enkrat dnevno ali na placebo za obdobje do 52 tednov. Povprečni odmerek kvetiapina s podaljšanim sproščanjem med randomizirano fazo je bil 177 mg/dan. Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo kvetiapiin s podaljšanim sproščanjem, je bila incidenca recidivov 14,2 %, pri bolnikih, ki so dobivali placebo, pa 34,4 %.

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

### ***Klinična varnost***

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov podobna kot pri 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 veliki 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 kontroliranim kliničnem preskušanju monoterapije pri starejših bolnikih z veliko depresivno motnjo je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina s podaljšanim sproščanjem 9,0 % in med uporabo placeba 2,3 %. Incidenca posameznih neželenih učinkov pri bipolarni depresiji oziroma pri MDD (npr. akatizije, ekstrapiramidne motnje, tremorja, diskinezije, distonije, nemira, nehotnih mišičnih kontrakcij, psihomotorične hiperaktivnosti in mišične togosti) v nobeni terapevtski skupini ni presegla 4 %.

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih študijah s stalnim odmerkom (od 50 mg/dan do 800 mg/dan), ki so trajale od 3 do 8 tednov, se je prejemnikom kvetiapina telesna masa v povprečju povečala od 0,8 kg pri dnevnom odmerku 50 mg do 1,4 kg pri dnevnom odmerku 600 mg (z manjšim povečanjem pri dnevnom odmerku 800 mg); pri 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 % pri dnevnom odmerku 50 mg do 15,5 % pri dnevnom odmerku 400 mg (z manjšim povečanjem pri dnevni odmerkih 600 mg in 800 mg); pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo to povečanje 3,7 %.

6-tedenska randomizirana študija litija in kvetiapina v primerjavi s placebom in kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem pri odraslih bolnikih z akutno manijo je pokazala več neželenih učinkov pri kombinaciji kvetiapina s podaljšanim sproščanjem in litija (63 % v primerjavi z 48 % pri kvetiapiinu 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 kvetiapin s podaljšanim sproščanjem z dodatkom placeba (5,5 %). Poleg tega je bil ob koncu zdravljenja delež povečanja telesne mase ( $\geq 7\%$ ) v skupini z dodatkom litija večji (8,0 %) kot v skupini z dodatkom placeba (4,7 %).

Dolgotrajnejša preskušanja preprečevanja remisij 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 učinkovino) pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  je bila med prejemniki kvetiapina incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev na  $< 1,5 \times 10^9/l$  2,9 % in incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev na  $< 0,5 \times 10^9/l$  0,21 %.

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z odmerka odvisnim znižanjem koncentracije ščitničnih hormonov. Incidenca sprememb TSH je bila 3,2 % pri kvetiapiinu in 2,7 % pri placebu. Incidenca recipročnih, potencialno klinično pomembnih sprememb ravni T3 ali T4 in TSH je bila v teh preskušanjih majhna in opažene spremembe koncentracije ščitničnih hormonov niso bile povezane s klinično simptomatskim hipotiroidizmom. Znižanje ravni 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/zamotnitve očesne leče

V kliničnem preskušanju, 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 shizoafektivnimi 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 (starost od 10 do 17 let)**

#### 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 s 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 dnevno; odmerek so nato 2. dan povečali na 100 mg dnevno, potem pa so odmerek titrirali do ciljnega odmerka (manija od 400 do 600 mg dnevno, shizofrenija od 400 do 800 mg dnevno) v korakih po 100 mg dnevno danim dvakrat ali trikrat dnevno.

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

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

Tretje kratkotrajno, s placebom kontrolirano preskušanje monoterapije 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 ekstrapiramidnih simptomov v preskušanju pri shizofreniji v kraku z učinkovino 12,9 % in v kraku s placebom 5,3 %, v preskušanju pri bipolarni maniji 3,6 % (učinkovina) in 1,1 % (placebo) ter v preskušanju pri bipolarni depresiji 1,1 % (učinkovina) in 0 % (placebo). Delež povečanja telesne mase za  $\geq 7$  % od izhodiščne je bil v preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji v kraku z učinkovino 17 % in v kraku s placebom 2,5 %, v preskušanju pri bipolarni depresiji pa 13,7 % (učinkovina) in 6,8 % (placebo). Delež s samomorom povezanih dogodkov je bil v preskušanju pri shizofreniji v kraku z učinkovino 1,4 % in v kraku s

placebom 1,3 %, v preskušanju pri bipolarni maniji 1,0 % (učinkovina) in 0 % (placebo) ter 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/dan. Pri otrocih in mladostnikih je bilo opisano zvišanje krvnega tlaka; povečan 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 peroralnem dajanju dobro absorbira. Kvetiapin s podaljšanim sproščanjem doseže vrh plazemske koncentracije kvetiapina in norkvetiapina približno 6 ur po dajanju ( $t_{max}$ ). Molarna koncentracija aktivnega presnovka norkvetiapina v stanju dinamičnega ravnovesja je 35 % koncentracije, opažene pri kvetiapinu.

Farmakokinetika kvetiapina in norkvetiapina je linearna in sorazmerna z odmerkom za odmerke do 800 mg, dane enkrat dnevno. Če primerjamo uporabo kvetiapina s podaljšanim sproščanjem enkrat dnevno z enakim celotnim dnevnim odmerkom kvetiapinijevega fumarata s takojšnjim sproščanjem, uporabljenim dvakrat dnevno, je površina pod krivuljo koncentracije v plazmi po času (AUC) ekvivalentna, največja koncentracija v plazmi ( $C_{max}$ ) pa je za 13 % nižja. Če primerjamo kvetiapin s podaljšanim sproščanjem s kvetiapinom s takojšnjim sproščanjem, je vrednost AUC za presnovek norkvetiapin za 18 % nižja. V študiji, ki je preučevala učinke hrane na biološko uporabnost kvetiapina, so odkrili, da zelo masten obrok povzroči statistično značilno povečanje  $C_{max}$  in AUC kvetiapina s podaljšanim sproščanjem za približno 50 % oziroma 20 %. Ni izključeno, da bi lahko bil vpliv obroka z visoko vsebnostjo maščob na omenjena parametra še večji. V primerjavi s tem lahek obrok ni značilno vplival ne na  $C_{max}$  ne na AUC kvetiapina. Zato je priporočeno jemanje kvetiapina s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan brez hrane.

### Porazdelitev

Približno 83 % kvetiapina se veže na beljakovine v plazmi.

### Biotransformacija

Kvetiapin se izdatno 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 predvsem s CYP3A4.

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 samo pri koncentracijah, ki so za 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. Približno 73 % radioaktivno označenega odmerka se izloči v urinu in 21 % v blatu, pri čemer manj kot 5 % skupne radioaktivnosti predstavlja nespremenjena snov, povezana z zdravilom.

Povprečni molarni delež odmerka prostega kvetiapina in norkvetiapina, aktivnega presnovka v človeški plazmi, ki se izloči z urinom, je < 5 %.

#### *Posebne skupine bolnikov*

#### Spol

Farmakokinetika 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 (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) se je povprečni plazemski očistek kvetiapina zmanjšal za približno 25 %, vendar so bile individualne vrednosti očistka 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 dnevno in so bili s tem zdravljenjem v stanju dinamičnega ravnovesja. Za odmerek normalizirana plazemska 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. Vrednosti 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 %), enako pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) (AUC približno 28 %,  $C_{max}$  približno 14 %).

O uporabi kvetiapina s podaljšanim sproščanjem pri otrocih in mladostnikih ni podatkov.

### **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 zamotnitve 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, podaljšana obdobja diestrusa, daljši prekoitalni interval in zmanjšan delež brejosti. Ti učinki so povezani z zvišano koncentracijo prolaktina in za človeka niso neposredno pomembni zaradi razlik v hormonskem nadzoru reprodukcije med vrstama.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### **Jedro**

metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer 1:1, vrsta A  
laktoza  
magnezijev stearat  
kristalna maltoza  
smukec

#### **Obloga**

metakrilna kislina in etilakrilat kopolimer 1:1, vrsta A  
trietilcitrát

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta  
HDPE vsebnik:  
Rok uporabnosti zdravila se po odprtju vsebnika ne spremeni.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla z ustreznim številom belih neprozornih pretisnih omotov iz PVC/PCTFE-aluminijeve folije ter navodilom za uporabo.

Beli neprozorni HDPE vsebniki z za otroke varno polipropilensko navojno zaporko in indukcijsko zapečateni s folijo.

Velikosti pakiranj za pretisne omote so:  
10, 30, 50, 56, 60 in 100 tablet.

Pakiranj za vsebnike sta: 60 in 120 tablet.

Pakiranje 120 tablet je omejeno na uporabo v bolnišnicah.



Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/17/02284/001-040

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

Datum prve odobritve: 9. 1. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 29. 11. 2019

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

1. 7. 2021