

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

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

150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

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

200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

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

300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

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

400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

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

Pomožne snovi z znanim učinkom:

50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 119,44 mg laktoze in 8,44 mg natrija.

150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 37,57 mg laktoze in 14,53 mg natrija.

200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 50,09 mg laktoze in 19,38 mg natrija.

300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 75,15 mg laktoze in 29,06 mg natrija.

400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 14,73 mg laktoze in 23,46 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Bele do skoraj bele, rahlo izbočene, filmsko obložene tablete v obliki kapsule, s prirezanimi robovi in vtisnjeno oznako 50 na eni strani. Velikost tablet: dolžina je 16,2 mm in debelina 4,0–5,2 mm.

150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Rožnato oranžne, okrogle, izbočene, filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi. Velikost tablet: premer je 10 mm in debelina 4,6–6,0 mm.

200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Rumeno rjave, ovalne, izbočene, filmsko obložene tablete. Velikost tablet: dolžina je 16 mm in debelina 5,6–7,1 mm.

300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Bledo rjavkasto rumene, izbočene, filmsko obložene tablete v obliki kapsule. Velikost tablet: dolžina je 19,1 mm in debelina 5,9–7,4 mm.

400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Bele do skoraj bele, izbočene, filmsko obložene tablete v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako 400 na eni strani. Velikost tablet: dolžina je 18,7–19,5 mm in debelina 5,5–7,1 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kventiax SR je indicirano za:

- zdravljenje shizofrenije
- zdravljenje bipolarni motnje:
 - za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji
 - za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji
 - za preprečevanje ponavljanja epizod manije ali depresije pri bolnikih z bipolarno motnjo, ki so se predhodno odzvali na zdravljenje s kvetiapiinom
- kot dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bolnikih z veliko depresivno motnjo (MDD – *Major Depressive Disorder*), ki so imeli suboptimalni odziv na antidepresivno monoterapijo (glejte poglavje 5.1). Pred uvedbo zdravljenja mora zdravnik upoštevati varnostne značilnosti zdravila Kventiax SR (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 hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji

Zdravilo Kventiax SR je treba vzeti 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 se lahko, če je klinično upravičeno, odmerek poveča do 800 mg. Odmerek je treba prilagoditi v učinkovitem razponu odmerkov od 400 mg do 800 mg na dan, odvisno od kliničnega odziva in bolnikovega prenašanja. Za vzdrževalno zdravljenje shizofrenije odmerka ni treba spreminjati.

Za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji

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

Za preprečevanje ponavljanja epizod bipolarni motnje

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje bipolarnе motnje z zdravilom Kventiax SR za preprečevanje recidivov maničnih, depresivnih ali mešanih epizod je priporočljivo zdravljenje nadaljevati z enakim odmerkom zdravila Kventiax SR pred spanjem. Odmerek zdravila Kventiax SR 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 najnižji še učinkovit odmerek zdravila.

Kot dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri veliki depresivni motnji

Zdravilo Kventiax SR je treba vzeti pred spanjem. Dnevni odmerek na začetku zdravljenja je 50 mg 1. in 2. dan ter 150 mg 3. in 4. dan. V kratkotrajnih preizkušanjih kot dodatno zdravljenje (z amitriptilinom, bupropionom, citalopramom, duloksetinom, escitalopramom, fluoksetinom, paroksetinom, sertralinom in venlafaksinom - glejte poglavje 5.1) je bil antidepresivni učinek opazen pri 150 in 300 mg/dan in pri 50 mg/dan v kratkotrajnih preizkušanjih monoterapije. Z večjimi odmerki obstaja večje tveganje neželenih učinkov. Zdravnik mora zato poskrbeti, da je za zdravljenje uporabljen najmanjši učinkoviti odmerek, začenši 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:

Za enostavnejše odmerjanje lahko bolniki, ki trenutno dobivajo deljene odmerke tablet kvetiapina s takojšnjim sproščanjem, preidejo na zdravilo Kventiax SR v enakem celotnem dnevnem odmerku, ki ga vzamejo enkrat na dan. Potrebne utegnejo biti individualne prilagoditve odmerka.

Starejši bolniki

Tako kot druga antipsihotična in antidepresivna zdravila je potrebno zdravilo Kventiax SR pri starejših bolnikih uporabljati previdno, še posebej v začetnem obdobju uporabe. Potrebno utegne biti počasnejše titriranje zdravila Kventiax SR, dnevni terapevtski odmerek pa je lahko nižji kot pri mlajših bolnikih. Povprečni plazemski očistek kvetiapina je bil pri starejših bolnikih za 30 do 50 % manjši kot pri mlajših. Pri starejših bolnikih je treba zdravljenje začeti s 50 mg/dan. Odmerek je mogoče povečevati po 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, odvisno od bolnikovega individualnega kliničnega odziva in prenašanja.

Pri starejših bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami pri MDD, je treba odmerjanje začeti s 50 mg/dan od 1. do 3. dne, nato je treba odmerek povečati na 100 mg/dan 4. dan in na 150 mg/dan 8. dan. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek, začenši s 50 mg/dan. Če je na podlagi ocene posameznega bolnika odmerek treba povečati na 300 mg/dan, se tega ne sme narediti prej kot 22. dan zdravljenja.

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

Pediatrična populacija

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter

Kvetiapin se obsežno presnovi v jetrih. Pri bolnikih z znano okvaro jeter je zato treba zdravilo Kventiax 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 po 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, odvisno od bolnikovega individualnega kliničnega odziva in prenašanja.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Način uporabe

Zdravilo Kventiax SR je treba jemati enkrat na dan, brez hrane. Bolnik mora tablete s podaljšanim sproščanjem pogoltniti cele in jih ne sme lomiti, žvečiti ali drobiti.

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Dolgoročna učinkovitost in varnost pri bolnikih z veliko depresivno motnjo (MDD) nista ocenjeni v primeru, ko se uporabi kot dodatno zdravilo, vendar pa sta bili dolgoročna učinkovitost in varnost ocenjeni pri odraslih bolnikih v monoterapiji (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 preizkušanja s kvetiapihom so pokazala, da so poleg znanih varnostnih značilnosti, ugotovljenih pri odraslih (glejte poglavje 4.8), nekateri neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih pogostejši kot pri odraslih (večji apetit, zvišanje prolaktina v serumu, bruhanje, rinitis in sinkopa), ali pa imajo lahko za otroke in mladostnike drugačne posledice (ekstrapiramidni simptomi in razdražljivost). Pojavil pa se je tudi neželen učinek, ki pred tem ni bil zabeležen v študijah pri odraslih (zvišan krvni tlak). Pri otrocih in mladostnikih so opazili tudi spremembe v preiskavah delovanja ščitnice.

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

V kliničnih, s placebom kontroliranih preizkušanjih zdravljenja shizofrenije, bipolarnе motnje in bipolarnе depresije pri otrocih in mladostnikih, je kvetiapih 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 znatnega izboljšanja bolezni. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je potrebno bolnike skrbno spremljati, 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 zdravljenju bolezni, upoštevati možno tveganje s samomorom povezanih dogodkov po nenadni prekinitvi zdravljenja s kvetiapihom.

Druga psihiatrična stanja za katere se predpisuje kvetiapih so lahko tudi povezana s povečanjem tveganja za dogodke, povezane s samomorom. Ta stanja so lahko dodatno prisotna poleg velikih depresivnih epizod. Zato je treba pri zdravljenju drugih psihiatričnih motenj upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju velikih depresivnih epizod.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

V kratkotrajnih s placebom kontroliranih kliničnih študijah bolnikov s hudimi obdobji depresije pri bipolarni motnji so ugotovili večje tveganje s samomorom povezanih dogodkov pri mladih odraslih bolnikih (mlajših od 25 let), ki so prejeli kvetiapin (3,0 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (0 %). V kliničnih študijah bolnikov z veliko depresivno motnjo (MDD) je bila incidenca s samomorom povezanih dogodkov, zabeleženih med mladimi odraslimi bolniki (mlajšimi od 25 let) 2,1 % (3/144) s kvetiapihom in 1,3 % (1/75) s placebom. 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 Hiperglikemija) in maščob v krvi, ki so ga opazili 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 preizkušanjih pri odraslih bolnikih je bil kvetiapin med zdravljenjem hudih obdobji depresije pri bipolarni motnji in MDD 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 zoprn nemir ter potreba po gibanju, pogosto hkrati z bolnikovo nezmožnostjo, da bi stal ali sedel pri miru. Pojav akatizije je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, ki se jim pojavijo ti simptomi, lahko povečanje odmerka škoduje.

Zapoznela diskinezija

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

Zaspanost in omotica

Zdravljenje s kvetiapihom je bilo povezano z zaspanostjo in sorodnimi simptomi, npr. sedacijo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preizkušanjih za zdravljenje bolnikov z bipolarno depresijo in veliko depresivno motnjo so se ponavadi pojavili v prvih 3 dneh zdravljenja in so bili pretežno blagi do zmerni. Bolniki, ki se jim pojavi huda zaspanost, lahko potrebujejo pogostejše preglede vsaj 2 tedna od pojava zaspanosti, ali dokler se simptomi ne izboljšajo; včasih pride v poštev prekinitve zdravljenja.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ortostatska hipotenzija

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

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

Sindrom apneje med spanjem

Pri bolnikih, ki so uporabljali kvetiapiin, je bil opisan sindrom apneje med spanjem. Kvetiapiin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo depresive osrednjega živčevja in imajo anamnezo apneje v spanju oziroma tveganje zanj, npr. čezmerno težki/debeli ljudje ali bolniki moškega spola.

Konvulzije

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

Nevroleptični maligni sindrom

Pojav nevroleptičnega malignega sindroma povezujejo z antipsihotičnim zdravljenjem, vključno s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.8). Klinični znaki sindroma so hipertermija, spremembe psihičnega statusa, mišična togost, avtonomna nestabilnost in povečane vrednosti kreatin-fosfokinaze. Če se pojavijo znaki nevroleptičnega malignega sindroma, moramo zdravljenje s kvetiapiinom prekiniti in uvesti ustrezne ukrepe.

Serotoninski sindrom

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

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

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

Huda nevtropenija in agranulocitoza

V kliničnih preizkušanjih 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 obstoječih dejavnikov tveganja. Pri bolnikih s številom nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$ je treba uporabo kvetiapina prekiniti. Bolnike je potrebno spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jim kontrolirati število nevtrofilcev (dokler ne preseže $1,5 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 5.1).

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

Antiholinergični (muskarinski) učinki

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

Medsebojno delovanje

Glejte tudi poglavje 4.5.

Sočasna uporaba kvetiapina in močnih induktorjev jetrnih encimov, kot sta karbamazepin ali fenitoin, bistveno zmanjša plazemske koncentracije kvetiapina, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapiinom. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, lahko zdravljenje s kvetiapiinom uvedemo le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapiinom večje kot tveganja pri prekinitvi zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna, in če je treba, lahko induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom).

Telesna masa

Pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, je bilo opisano povečanje telesne mase. Zato je te bolnike treba kontrolirati in jih voditi, kot je klinično primerno in v skladu z uporabljanimi smernicami za antipsihotike (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Hiperglikemija

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

Lipidi

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

Podaljšanje intervala QT

Kvetiapin v kliničnih preizkušanjih in med uporabo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila ni bil povezan z dolgotrajnim podaljšanjem absolutnih intervalov QT. V obdobju po prihodu zdravila

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

na trg so ugotovili podaljšanje QT pri terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 4.8) in pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Tako kot velja za druga antipsihotična zdravila, je tudi pri kvetiapinu potrebna pozornost pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi ali družinsko anamnezo QT podaljšanja. Obenem je potrebna previdnost, če kvetiapin predpišete skupaj z zdravili, ki podaljšujejo interval QT ali hkrati z drugimi nevroleptiki, zlasti pri starejših in pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega QT, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Kardiomiopatija in miokarditis

V kliničnih preizkušanjih 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.

Hudi kožni neželeni učinki

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

Odtegnitev

Akutni odtegnitveni simptomi kot so nespečnost, slabost, glavobol, diareja, bruhanje, omotica in razdražljivost so bili opisani po takojšnjem prenehanju zdravljenja s kvetiapinom. Priporočeno je postopno, najmanj eno ali dvotedensko, opuščanje zdravila (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 preizkušanjih so v populaciji dementnih bolnikov ob uporabi nekaterih atipičnih antipsihotičnih zdravil zabeležili približno 3-kratno povečanje tveganja za možgansko-žilne neželene učinke. Mehanizem tega povečanega tveganja ni znan. Večjega tveganja ni mogoče izključiti za druga antipsihotična zdravila ali druge populacije bolnikov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap je treba kvetiapin uporabljati previdno.

V meta-analizi atipičnih antipsihotičnih zdravil so poročali, da je pri starejših bolnikih, ki imajo s psihozo povezano demenco, povečano tveganje za smrt v primerjavi s placebom. V dveh 10-tedenskih s placebom kontroliranih študijah kvetiapina pri isti populaciji bolnikov (n = 710, povprečna starost 83 let, razpon 56-99 let) je bila incidenca umrljivosti med prejemniki kvetiapina 5,5 % in v skupini s placebom 3,2 %. Vzroki za smrtnost bolnikov v teh preizkušanjih so različni in v skladu 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.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Disfagija

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

Zaprta črevesa

Zaprta črevesa predstavlja dejavnik tveganja za zaporo črevesa. Pri zdravljenju s kvetiapiinom so poročali o zaprtosti in zapori črevesa (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki). To vključuje smrtne primere pri bolnikih z večjim tveganjem za zaporo črevesa, vključno s tistimi, ki sočasno prejemajo več zdravil, ki zmanjšujejo motiliteto črevesa; ti bolniki lahko navajajo simptome zaprtosti ali pa ne. Bolnike z zaporo črevesa/ileusom je treba obravnavati s skrbnim nadzorom in nujnim zdravljenjem.

Venska tromboembolija (VTE)

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

Pankreatitis

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

Dodatne informacije

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

Nepravilna uporaba in zloraba

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

Laktoza

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

Natrij

50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

To zdravilo vsebuje 8,44 mg natrija na tableto, kar je enako 0,42 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

To zdravilo vsebuje 14,53 mg natrija na tableto, kar je enako 0,73 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

To zdravilo vsebuje 19,38 mg natrija na tableto, kar je enako 0,97 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

To zdravilo vsebuje 29,06 mg natrija na tableto, kar je enako 1,45 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

To zdravilo vsebuje 23,46 mg natrija na tableto, kar je enako 1,17 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

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 z delovanjem na centralni živčni sistem in pitjem alkohola.

Kvetiapiin je treba uporabljati previdno v kombinaciji s serotoninergičnimi zdravili, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) ali triciklični antidepresivi, saj obstaja večje tveganje serotoninškega sindroma, ki lahko ogrozi življenje (glejte poglavje 4.4).

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

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je encim, ki je primarno odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. V študijah medsebojnega delovanja 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 med zdravljenjem s kvetiapiinom ni priporočljivo piti grenivkinega soka.

V preizkušanjih z večkratnimi odmerki opravljenimi za oceno farmakokinetike kvetiapina, uporabljenega pred in med zdravljenjem s karbamazepinom (znan induktor jetrnih encimov), je sočasna uporaba karbamazepina pomembno povečala očistek kvetiapina. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapiinu (izmerjeno z AUC) v povprečju na 13-% izpostavljenost glede na uporabo samega kvetiapina; pri nekaterih bolnikih so opazili še večji učinek. Kot posledica tega medsebojnega delovanja lahko pride do nižjih plazemskih koncentracij, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapiinom.

Sočasno zdravljenje s kvetiapiinom in fenitoinom (induktor mikrosomalnih encimov) povzroči izrazito povečanje očistka kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, se zdravljenje s kvetiapiinom lahko uvede le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapiinom večje kot tveganja pri prekinitvi zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna, in če je treba, lahko induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom) (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasnem jemanju kvetiapina z antidepresivom imipraminom (znanim zaviralcem CYP 2D6) ali fluoksetinom (znanim zaviralcem CYP 3A4 in CYP 2D6) se farmakokinetika kvetiapina bistveno ne spremeni.

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

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

Farmakokinetika litija se pri sočasnem jemanju s kvetiapiinom ne spremeni.

V 6-tedenski randomizirani študiji litija in kvetiapina s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem, pri odraslih bolnikih z akutno manijo, so v skupini z dodatkom litija opazili večjo incidenco ekstrapiramidnih povezanih dogodkov (zlasti

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

tremorja), zaspanosti in povečanja telesne mase kot v skupini z dodatkom placeba (glejte poglavje 5.1).

Sočasno jemanje natrijevega valproata in kvetiapina ne spremeni njune farmakokinetike v klinično pomembnem obsegu. Retrospektivna študija otrok in mladostnikov, ki so prejeli valproat, 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, če se kvetiapin uporablja sočasno z zdravili, za katere je znano, da povzročijo elektrolitsko neravnovesje ali podaljšajo QT interval.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Prvo trimesečje

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

Tretje trimesečje

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

Dojenje

Omejeni podatki iz objavljenih poročil o izločanju kvetiapina v materino mleko pri človeku kažejo, da je izločanje kvetiapina v terapevtskih odmerkih nekonsistentno. Zaradi pomanjkanja zanesljivih podatkov se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Kventiax SR, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Povzetek varnostnega profila

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

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

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov, povezanih z uporabo kvetiapina, 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

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	znižan hemoglobin ²²	levkopenija ^{1, 28} , zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje števila eozinofilcev ²⁷	nevtropenija ¹ , trombocitopenija, anemija, zmanjšano število trombocitov ¹³	agranulocitoza ²⁶		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost (vključno z alergijskimi kožnimi reakcijami)		anafilaktična reakcija ⁵	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>		hiperprolaktinija ¹⁵ , znižanje celotnega T ₄ ²⁴ , znižanje prostega T ₄ ²⁴ , znižanje celotnega T ₃ ²⁴ , zvišanje TSH ²⁴	znižanje prostega T ₃ ²⁴ , hipotiroidizem ²¹		neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zvišanje koncentracije trigliceridov v serumu ^{10, 30} , zvišanje celotnega holesterola (pretežno	povečan apetit, zvišanje glukoze v krvi do hiperglikemične ravni ^{6, 30}	hiponatriemija ¹⁹ , sladkorna bolezen ^{1, 5} , poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni	metabolični sindrom ²⁹		

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	holesterola LDL) ^{11,30} , znižanje holesterola HDL ^{17, 30} , povečanje telesne mase ^{8, 30}					
<i>Psihiatrične motnje</i>		nenormalne sanje in nočne more, samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje ²⁰		somnambulizem in podobne reakcije, npr. govorjenje v spanju ali s spanjem povezana motnja hranjenja		
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica ^{4, 16} , zaspanost ^{2, 16} , glavobol, ekstrapiramidni simptomi ^{1, 21}	dizartrija	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, zapoznela (tardivna) diskinezija ^{1, 5} , sinkopa ^{4, 16}			
<i>Očesne bolezni</i>		zamegljen vid				
<i>Srčne bolezni</i>		tahikardija ⁴ , palpitacije ²³	podaljšanje QT ^{1, 12, 18} , bradikardija ³²			kardiomiopatija, miokarditis
<i>Žilne bolezni</i>		ortostatska hipotenzija ^{4, 16}		venska tromboembolija ¹		možganska kap ³³
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja ²³	rinitis			
<i>Bolezni prebavil</i>	suha usta	zaprtost, dispepsija, bruhanje ²⁵	disfagija ⁷	pankreatitis ¹ , zapora črevesa/ileus		
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) v serumu ³ , zvišanje gama-GT ³	zvišanje aspartat-aminotransferaze (AST) v serumu ³	zlatenica ⁵ , hepatitis		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>					angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, akutna generalizirana eksantematoz

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

						na pustuloza (AEGP), 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>			zastoj urina			
<i>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</i>						neonatalni odtegnitveni sindrom ³¹
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			spolna disfunkcija	priapizem, galaktoreja, oteklost dojk, menstruacijske motnje		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	odtegnitveni (prekinitveni) simptomi ^{1, 9}	blaga astenija, periferni edemi, razdražljivost, zvišana telesna temperatura		maligni nevroleptični sindrom ¹ , hipotermija		
<i>Preiskave</i>				zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi ¹⁴		

(1) Glejte poglavje 4.4.

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

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

(4) Tako kot druga antipsihotična zdravila, ki delujejo tudi kot blokatorji adrenergičnih receptorjev alfa₁, tudi kvetiapin pogosto povzroči ortostatsko hipotenzijo, ki je povezana z omotico, tahikardijo in pri nekaterih bolnikih s sinkopo. To se še zlasti dogaja v začetnem obdobju titriranja odmerka (glejte poglavje 4.4).

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- (5) Izračuni pogostnosti teh neželenih učinkov zajemajo le podatke, pridobljene po prihodu kvetiapina v obliki s takojšnjim sproščanjem na trg.
- (6) Glukoza v krvi na tešče ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ali glukoza v krvi, ki ni izmerjena na tešče, ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) vsaj enkrat.
- (7) Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so zabeležili samo v kliničnih preizkušanjih pri bipolarni depresiji.
- (8) Na podlagi >7 % povečanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. Pojavi se pretežno v prvih tednih zdravljenja pri odraslih.
- (9) V akutnem, s placebom kontroliranim preizkušanju (monoterapija), kateri je ocenjeval odtegnitvene simptome, so opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, slabost, glavobol, diarejo, bruhanje, omotico in razdražljivost. Incidenca simptomov se je signifikantno zmanjšala po enem tednu po odtegnitvi.
- (10) Trigliceridi ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru.
- (11) Holesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru. Povečanje LDL holesterola ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) je bilo opisano v zelo pogostih primerih. Povprečna sprememba pri bolnikih, ki imajo to povečanje je bila $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Glejte besedilo spodaj.
- (13) Število trombocitov ob enkratni priložnosti $\leq 100 \times 10^9/l$.
- (14) Na podlagi poročil o neželenih učinkih v kliničnih raziskavah. Zvišanje krvnih vrednosti kreatin - fosfokinaze, ki ni povezana z malignim nevroleptičnim sindromom.
- (15) Koncentracija prolaktina (bolniki v starosti ≥ 18 let): > 20 $\mu\text{g/l}$ moški (>869.56 pmol/l), > 30 $\mu\text{g/l}$ (>1304.34 pmol/l) ženske ob kateremkoli času.
- (16) Lahko povzroči padce.
- (17) Holesterol HDL: < 40 mg/dl (1.025 mmol/l) moški; < 50 mg/dl (1.282 mmol/l) ženske kadar koli.
- (18) Pojav bolnikov, ki imajo spremembo QTc iz < 450 msek na ≥ 450 msek z ≥ 30 msek povečanjem. V s placebom kontroliranih kliničnih preizkušanjih s kvetiapiinom je bila povprečna sprememba in pojav bolnikov, ki imajo klinično signifikantno spremembo QTc, podobna med placebom in kvetiapiinom.
- (19) Premik z > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l ob vsaj eni priložnosti.
- (20) Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno vedenje (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
- (21) Glejte poglavje 5.1.
- (22) Znižanje hemoglobina na ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) pri moških in ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) pri ženskah se je vsaj enkrat pojavilo pri 11% bolnikov, ki so prejeli kvetiapin v vseh preizkušanjih vključno z odprtimi deli preizkušanj. Pri teh bolnikih, je bilo povprečno največje znižanje hemoglobina kadar koli $-1,50$ g/dl.
- (23) O tem so navadno poročali ob tahikardiji, omotici, ortostatski hipotenziji in/ali osnovni boleznici srca oz. dihal.
- (24) Na podlagi sprememb od normalne izhodiščne do potencialno klinično pomembne vrednosti kadar koli po izhodišču v vseh preizkušanjih. Spremembe celotnega T_4 , prostega T_4 , celotnega T_3 in prostega T_3 so opredeljene kot $< 0,8$ -kratna spodnja normalna meja (pmol/l) in sprememba TSH kot > 5 mIU/l kadar koli.
- (25) Na podlagi večje pogostnosti bruhanja med starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let).
- (26) Na podlagi spremembe števila nevtrofilcev z $\geq 1,5 \times 10^9/l$ izhodiščno na $< 0,5 \times 10^9/l$ kadar koli med zdravljenjem in na podlagi bolnikov s hudo nevtropenijo ($< 0,5 \times 10^9/L$) in okužbo tekom vseh kliničnih raziskav s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.4).
- (27) Glede na spremembo iz osnovne vrednosti na potencialno klinično pomembno vrednost kadarkoli v vseh kliničnih preskušanjih. Sprememba eozilofilcev je definirana kot $> 1 \times 10^9$ celic/l kadarkoli. (28) Glede na spremembo iz osnovne vrednosti na potencialno klinično pomembno vrednost kadarkoli v vseh kliničnih preskušanjih. Sprememba WBC je definirana kot $\leq 3 \times 10^9$ celic/l kadarkoli.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

(30) V kliničnih raziskavah so pri nekaterih bolnikih opazili poslabšanje več kot enega od metabolnih dejavnikov – telesne mase, glukoze v krvi in lipidov (glejte poglavje 4.4).

(31) Glejte poglavje 4.6.

(32) Lahko se pojavi ob uvedbi zdravljenja ali kmalu po njej in jo lahko spremljata hipotenzija in/ali sinkopa. Pogostnost temelji na zabeleženih neželenih učinkih bradikardije in povezanih dogodkov v vseh kliničnih preizkušanjih s kvetiapiinom.

(33) Na podlagi ene retrospektivne nerandomizirane epidemiološke študije.

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

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, ki so povezani z zdravljenjem s kvetiapiinom in se pojavljajo z večjo pogostnostjo kot pri odraslih ali pri odraslih niso bili ugotovljeni

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena, kot sledi:

zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100 do < 1/10), občasni (> 1/1000 do < 1/100), redki (> 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000).

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

(1) Koncentracija prolaktina (bolniki, stari < 18 let): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) moški, > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) ženske kadar koli. Pri manj kot 1 % bolnikov se je koncentracija prolaktina zvišala na > 100 µg/l.

(2) Na podlagi sprememb nad klinično pomembnimi pragi (prirejeno po merilih *National Institutes of Health*) ali zvišanja sistoličnega tlaka > 20 mmHg ali diastoličnega tlaka > 10 mmHg kadar koli v dveh akutnih (3- do 6-tedenskih) s placebom kontroliranih preizkušanjih 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 katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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

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.

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

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

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

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

Preprečevanje absorpcije pri prevelikem odmerjanju ni raziskano. Pri hudih zastrupitvah pride v poštev izpiranje želodca, če je mogoče, naj se ga izvede 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. Adrenalinu in dopaminu se je treba izogniti, 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. Kot vodilo za nadaljnjo obravnavo bolnikov je priporočljivo opraviti ustrezno diagnostično slikanje. Rutinsko izpiranje želodca morda ne bo učinkovito pri odstranjevanju bezoarja zaradi gumi podobnih, lepljivih lastnosti gnote.

V nekaterih primerih je bila uspešno izvedena endoskopska odstranitev farmakobezoarja.

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

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin in norkvetiapin, njegov aktivni presnovek v človeški plazmi, delujeta na širok spekter nevrottransmiterskih receptorjev. Kvetiapin in norkvetiapin imata afiniteto za možganske receptorje za serotonin (5HT₂) in dopaminske D₁ in D₂ receptorje. Domnevno ta kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje in večja selektivnost za receptorje 5HT₂ v primerjavi z receptorji D₂ prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim kvetiapina in majhni nagnjenosti k ekstrapiramidnim neželenim učinkom (EPU) v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Kvetiapin in norkvetiapin nimata pomembne afinitete za benzodiazepinske receptorje, imata pa veliko afiniteto za histaminergične receptorje in adrenergične receptorje alfa 1 ter zmerno afiniteto za adrenergične receptorje alfa 2. Kvetiapin ima tudi majhno afiniteto za muskarinske receptorje ali je sploh nima, medtem ko ima norkvetiapin zmerno do veliko afiniteto za več muskarinskih receptorjev kar lahko pojasni antiholinergične (muskarinske) učinke. Norkvetiapin zavira NET in delno agonistično deluje na mesta 5HT_{1A}, kar lahko prispeva k terapevtski učinkovitosti kvetiapina kot antidepresiva.

Farmakodinamični učinki

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

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

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

Učinkovitost kvetiapina s podaljšanim sproščanjem za zdravljenje shizofrenije so dokazali v 6-tedenskem s placebom kontroliranim preizkušanju pri bolnikih, ki so izpolnjevali merila za shizofrenijo po DSM-IV 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 v preizkušanju, kontroliranim s placebom, je bila sprememba celotnega seštevka po PANSS od izhodišča do končne ocene. Kvetiapin s podaljšanim sproščanjem 400 mg/dan, 600 mg/dan in 800 mg/dan je psihotične simptome statistično značilno bolj izboljšal kot placebo. Učinek 600 mg in 800 mg odmerka je bil večji od 400 mg odmerka.

V 6-tedenski aktivno kontrolirani študiji prehoda z ene oblike zdravila na drugo je bila primarna spremenljivka izida delež bolnikov, pri katerih učinkovitost ni bila zadostna, tj. bolnikov, ki so študijo

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 na dan.

V dolgoročni študiji pri stabilnih bolnikih s shizofrenijo, vzdrževanih na terapiji s kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem 16 tednov, 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 kvetiapiinom 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 kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem niso zabeležili več z EPS povezanih neželenih dogodkov in povečanja telesne mase.

Bipolarna motnja

Pri zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod je kvetiapin v dveh preizkušanjih monoterapije po 3 in 12 tednih manične simptome zmanjšal učinkoviteje kot placebo. Pomemben učinek kvetiapina s podaljšanim sproščanjem, v primerjavi s placebo, se je ohranil vse do konca 3-tedenskega preizkušanja. Kvetiapin s podaljšanim sproščanjem so uporabljali v odmerkih od 400 do 800 mg/dan, povprečni odmerek je bil približno 600 mg/dan. Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z valproatom ali litijem pri zdravljenju obdobj zmerne do hude manije po 3 in 6 tednih so sicer pomanjkljivi, toda kombinirano zdravljenje so bolniki dobro prenašali. Podatki so pokazali aditiven učinek po 3 tednih. Druga študija ni pokazala aditivnega učinka po 6 tednih.

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

V 4 dodatnih 8-tedenskih kliničnih preizkušanjih s kvetiapiinom pri bolnikih z zmernimi do hudimi depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji 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, bolj učinkovito v primerjavi s placebo, kar zadeva simptome depresije, ne pa, kar zadeva simptome manije.

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

V 6-tedenski randomizirani študiji litija in kvetiapina s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebo in kvetiapiinom 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).

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V 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 superioren nad placebom, kar zadeva čas do recidiva kateregakoli razpoloženskega dogodka (maničnega, mešanega ali depresivnega). Število bolnikov z epizodo motnje razpoloženja je bilo 91 (22,5%) v skupini bolnikov, ki je prejela kvetiapin, 208 (51%) 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 kvetiapihom, rezultati primerjave nadaljevalnega zdravljenja s kvetiapihom in prehoda na litij kažejo, da prehod na litij ni povezan s podaljšanjem časa do naslednjega recidiva motnje razpoloženja.

Velike depresivne epizode pri veliki depresivni motnji

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 z antidepresivno terapijo samo superiorno zmanjšal depresivne simptome; kot merilo je bilo uporabljeno izboljšanje celotnega seštevka po MADRS (povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov 2 do 3,3 točke v primerjavi s placebom).

Dolgoročna učinkovitost in varnost pri bolnikih z veliko depresivno motnjo nista ocenjeni pri uporabi kot dodatno zdravilo, vendar pa sta bili dolgoročna učinkovitost in varnost ocenjeni pri odraslih bolnikih v monoterapiji (glejte spodaj).

Naslednje študije so bile izvedene z uporabo kvetiapina s podaljšanim sproščanjem v monoterapiji, vendar je kvetiapin s podaljšanim sproščanjem indiciran le za uporabo kot dodatno zdravilo:

V treh od štirih kratkotrajnih (do 8 tednov) študij monoterapije je kvetiapin 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 ocena po metodi najmanjših kvadratov v primerjavi s placebom od 2 do 4 točke).

V študiji preprečevanja recidivov z monoterapijo so bolnike z obdobji depresije vsaj 12 tednov stabilizirane v odprti fazi zdravljenja s kvetiapihom s podaljšanim sproščanjem, randomizirali na kvetiapin s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan 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 kvetiapin s podaljšanim sproščanjem, je bila incidenca recidivov 14,2 %, pri bolnikih, ki so dobivali placebo, pa 34,4 %.

V kratkotrajni (9-tedenski) študiji pri nedementnih starejših bolnikih (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) superiorna placebo 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 kvetiapin 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 kvetiapin s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan prenašali podobno kot odrasli (stari od 18 do 65 let). Delež randomiziranih bolnikov, starejših od 75 let, je bil 19 %.

Klinična varnost

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preizkušanjih 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 preizkušanjih pri MDD in bipolarni depresiji so med bolniki, ki so prejeli kvetiapin, zabeležili večje deleže ekstrapiramidnih simptomov kot med tistimi, ki so prejeli placebo. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preizkušanjih 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 preizkušanjih monoterapije pri MDD je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina s podaljšanim sproščanjem 5,4 % in med uporabo placeba 3,2 %. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preizkušanjih monoterapije pri starejših bolnikih z MDD je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina s podaljšanim sproščanjem 9,0 % in med uporabo placeba 2,3 %. Incidenca posameznih neželenih dogodkov pri bipolarni depresiji in MDD (npr. akatizije, ekstrapiramidne motnje, tremorja, diskinezije, distonije, nemira, nehotnega krčenja mišic, psihomotorične hiperaktivnosti in togosti mišic) v nobeni terapevtski skupini ni presegla 4 %.

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih študijah s stalnim odmerkom (od 50 do 800 mg/dan), ki so trajale od 3 do 8 tednov, se je bolnikom, ki so prejeli kvetiapin, telesna masa v povprečju povečala od 0,8 kg z dnevnim odmerkom 50 mg do 1,4 kg z dnevnim odmerkom 600 mg (z manjšim povečanjem z dnevnim odmerkom 800 mg); pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo to povečanje 0,2 kg. Odstotek bolnikov, ki so prejeli kvetiapin in se jim je telesna masa povečala za ≥ 7 %, je segal od 5,3 % z dnevnim odmerkom 50 mg do 15,5 % z dnevnim odmerkom 400 mg (z manjšim povečanjem z dnevnima odmerkoma 600 mg in 800 mg); pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo to povečanje 3,7 %.

6-tedenska randomizirana študija litija in kvetiapina s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s placebom in kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem pri odraslih bolnikih z akutno manijo je pokazala več neželenih učinkov s kombinacijo kvetiapina s podaljšanim sproščanjem in litija (63 % v primerjavi z 48 % s kvetiapiinom s podaljšanim sproščanjem v kombinaciji s placebom). Rezultati o varnosti so pokazali večjo incidenco ekstrapiramidnih simptomov v skupini z dodatkom litija (16,8 %) kot v skupini z dodatkom placeba (6,6 %); večinoma je šlo za tremor - opazili 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 (≥ 7 %) v skupini z dodatkom litija večji (8,0 %) kot v skupini z dodatkom placeba (4,7 %).

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

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

V vseh kratkotrajnih preizkušanjih, kjer so primerjali placebo z monoterapijo s kvetiapiinom, pri bolnikih z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ je bila incidenca vsaj ene spremembe števila

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 vrednost $> 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/l$ je bila med bolniki, ki so prejeli kvetiapin in bolniki, ki so prejeli placebo enaka (0,2 %). V vseh kliničnih preizkušanjih (primerjanih s placebom, odprtih in primerjanih z učinkovino) pri bolnikih z osnovnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ je bila incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % in na $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21 % pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin.

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z odmerkom povezanim znižanjem koncentracije ščitničnih hormonov. Incidenca sprememb TSH je bila 3,2 % s kvetiapiinom in 2,7 % s placebom. Incidenca recipročnih, potencialno klinično pomembnih sprememb T3 ali T4 in TSH je bila v teh preizkušanjih majhna in opažene spremembe koncentracije ščitničnih hormonov niso bile povezane s klinično simptomatskim hipotiroidizmom. Znižanje celotnega in prostega T₄ je bilo največje v prvih šestih tednih zdravljenja s kvetiapiinom. Med dolgotrajnim zdravljenjem ni prišlo do dodatnega znižanja. V približno 2/3 vseh primerov je učinek na celotni in prosti T₄ po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom izginil, ne glede na trajanje zdravljenja.

Katarakte/zamotnitev očesne leče

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

Pediatrična populacija

Klinična učinkovitost

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

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

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

Tretje kratkotrajno, s placebom kontrolirano preizkušanje 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.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Klinična varnost

V kratkotrajnih zgoraj opisanih pediatričnih preizkušanjih s kvetiapiinom so bili deleži ekstrapiramidnih simptomov v preizkušanju pri shizofreniji v kraku z učinkovino 12,9 % in v kraku s placebom 5,3 %, v preizkušanju pri bipolarni maniji 3,6 % (učinkovina) in 1,1 % (placebo) ter v preizkušanju pri bipolarni depresiji 1,1 % (učinkovina) in 0 % (placebo). Delež povečanja telesne mase za ≥ 7 % od izhodiščne je bil v preizkušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji v kraku z učinkovino 17 % in v kraku s placebom 2,5 %, v preizkušanju pri bipolarni depresiji pa 13,7 % (učinkovina) in 6,8 % (placebo). Delež s samomorom povezanih dogodkov je bil v preizkušanju pri shizofreniji v kraku z učinkovino 1,4 % in v kraku s placebom 1,3 %, v preizkušanju pri bipolarni maniji 1,0 % (učinkovina) in 0 % (placebo) in v preizkušanju pri bipolarni depresiji 1,1 % (učinkovina) in 0 % (placebo). V fazi podaljšane spremljanja po zdravljenju v preizkušanju 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 preizkušanj ($n = 380$ bolnikov), med katerim so kvetiapin uporabljali v prilagodljivih odmerkih od 400 do 800 mg na dan. Pri otrocih in mladostnikih je bilo opisano zvišanje krvnega tlaka, pogosteje kot pri odraslih bolnikih pa so bili pri otrocih in mladostnikih opisani večji apetit, ekstrapiramidni simptomi in zvišanje prolaktina v serumu (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Kar zadeva povečanje telesne mase, je bila v primeru korekcije za normalno rast v daljšem obdobju kot mera klinično pomembne spremembe uporabljeno povečanje za vsaj 0,5 standardnega odklona od izhodiščnega indeksa telesne mase (ITM); to merilo je izpolnilo 18,3 % bolnikov, ki so kvetiapin dobivali vsaj 26 tednov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kvetiapin se po peroralni uporabi dobro absorbira. Kvetiapin s podaljšanim sproščanjem doseže najvišje koncentracije kvetiapina in norkvetiapina v plazmi približno 6 ur po uporabi (t_{max}). Molarna koncentracija aktivnega presnovka norkvetiapina v stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi predstavlja ob svojem vrhu 35 % koncentracije, ugotovljene za kvetiapin.

V odmerkih do 800 mg enkrat na dan je farmakokinetika kvetiapina in norkvetiapina linearna in sorazmerna odmerku. Če primerjamo uporabo kvetiapina s podaljšanim sproščanjem enkrat na dan z enakim celotnim dnevnim odmerkom kvetiapina s takojšnjim sproščanjem, uporabljenim dvakrat na dan, je površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) ekvivalentna, toda največja koncentracija v plazmi (C_{max}) je za 13 % nižja v stanju dinamičnega ravnovesja. Ko primerjamo kvetiapin s podaljšanim sproščanjem s kvetiapiinom s takojšnjim sproščanjem, je AUC za norkvetiapinijev metabolit 18 % nižji.

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, C_{max} za približno 50 % in AUC za približno 20 %. Ni izključeno, da bi lahko bil vpliv zelo mastnega obroka na omenjena parametra še večji. V primerjavi s tem lahek obrok ni značilno vplival ne na C_{max} ne na AUC kvetiapina. Zato se priporoča jemanje kvetiapina s podaljšanim sproščanjem brez hrane enkrat na dan.

Porazdelitev

Približno 83 % kvetiapina se veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kvetiapin se obsežno presnovi v jetrih. Po uporabi radioaktivno označenega kvetiapina predstavlja matična spojina manj kot 5 % nespremenjene snovi v urinu ali blatu.

Raziskave *in vitro* kažejo, da je CYP3A4 glavni encim, odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. Norkvetiapin v prvi vrsti nastaja in se odstranjuje s CYP3A4.

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

Izločanje

Razpolovni čas izločanja kvetiapina je približno 7 ur, norkvetiapina pa približno 12 ur. Približno 73% radioaktivno označenega zdravila se izloči v urinu in 21 % v blatu z manj kot 5 % skupne radioaktivnosti, ki predstavlja nespremenjeno snov povezano z zdravilom. Povprečni delež molarne odmerka prostega kvetiapina in aktivnega humanega plazemskega presnovka norkvetiapina, ki se izloči v urinu, 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 se je povprečni plazemski očistek kvetiapina zmanjšal za približno 25 % (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min/1,73 m²), toda individualne vrednosti očistka so bile znotraj območja za normalne osebe.

Okvara jeter

Povprečni plazemski očistek kvetiapina se pri bolnikih z znano okvaro jeter (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 s takojšnjim sproščanjem dvakrat na dan in 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 od 10 do 17 let) na splošno podobni kot pri odraslih, toda C_{max} je bila pri otrocih v zgornjem delu razpona, ugotovljenega pri odraslih. AUC in C_{max} aktivnega presnovka norkvetiapina sta bili pri otrocih (starih od 10 do 12 let) višji kot pri odraslih (AUC približno 62 %, C_{max} približno 49 %), prav tako tudi pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) (AUC približno 28 %, C_{max} približno 14 %).

O kvetiapinu s podaljšanim sproščanjem pri otrocih in mladostnikih ni informacij.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 zamotnitev očesne leče in katarakte. (Za katarakte/motnjave očesne leče glejte poglavje 5.1.)

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromeloza

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

natrijev citrat dihidrat – samo v 50 mg in 400 mg tabletah s podaljšanim sproščanjem

natrijev hidrogenfosfat dihidrat – samo v 150 mg, 200 mg in 300 mg tabletah s podaljšanim sproščanjem

magnezijev stearat

Obloga 50 mg in 400 mg tablet s podaljšanim sproščanjem

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

makrogol 400

Obloga 150 mg tablet s podaljšanim sproščanjem

polivinilalkohol

titanov dioksid (E171)

makrogol 3000

smukec

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

Obloga 200 mg in 300 mg tablet s podaljšanim sproščanjem

polivinilalkohol

titanov dioksid (E171)

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

makrogol 3000
smukec
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC/Al)
Velikost pakiranj: 10, 30, 50, 60, 90 in 100 tablet s podaljšanim sproščanjem.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/15/01993/001-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 3. 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 31. 7. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 3. 2025