

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Quetiapine Polpharma 25 mg plėvele dengtos tabletės
Quetiapine Polpharma 100 mg plėvele dengtos tabletės
Quetiapine Polpharma 200 mg plėvele dengtos tabletės
Quetiapine Polpharma 300 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg, 100 mg, 200 mg arba 300 mg kvetiapino (kvetiapino fumarato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Quetiapine Polpharma 25 mg: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 0,315 mg laktozės monohidrato.

Quetiapine Polpharma 100 mg: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 1,26 mg laktozės monohidrato.

Quetiapine Polpharma 200 mg: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,52 mg laktozės monohidrato.

Quetiapine Polpharma 300 mg: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3,78 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

25 mg. Rausvos, apvalios ir abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės.

100 mg. Geltonos, apvalios ir abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės.

200 mg. Baltos, apvalios ir abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės.

300 mg. Baltos, pailgos, plėvele dengtos tabletės su vagele vienoje pusėje. Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Quetiapine Polpharma skirtas:

- šizofrenijos gydymui;
- bipolinio sutrikimo gydymui:
 - vidutinio sunkumo ir sunkių manijos epizodų, susijusių su bipoliniu sutrikimu, gydymui;
 - didžiosios depresijos epizodų, susijusių su bipoliniu sutrikimu, gydymui;
 - manijos ar depresijos epizodų atkryčio profilaktikai bipoliniu sutrikimu sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo veiksmingas kvetiapienas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Skirtingoms indikacijoms naudojami skirtingi dozavimo grafikai. Todėl svarbu užtikrinti, kad pacientai gautų aiškią informaciją kaip jiems gerti vaistinį preparatą.

Quetiapine Polpharma reikia gerti valgio metu arba kitu laiku.

Suaugę žmonės

Šizofrenijos gydymas

Šizofrenijai gydyti Quetiapine Polpharma reikia vartoti du kartus per parą. Bendra paros dozė pirmąsias keturias gydymo paras yra 50 mg (pirmą dieną), 100 mg (antrą dieną), 200 mg (trečią dieną) ir 300 mg (ketvirtą dieną).

Po ketvirtos paros dozė toliau turėtų būti koreguojama iki įprastinės veiksmingos 300 - 450 mg paros dozės. Atsižvelgiant į konkrečiam pacientui sukeliama klinikinę reakciją ir vaistinio preparato toleravimą, kvetiapino paros dozę galima koreguoti 150 - 750 mg intervalo ribose.

Bipoliniu sutrikimu sergančių pacientų vidutinių ir sunkių manijos epizodų gydymas

Bipoliniu sutrikimu sergančių pacientų manijos epizodams gydyti Quetiapine Polpharma reikia vartoti du kartus per parą. Bendra paros dozė pirmąsias 4 gydymo paras yra: 100 mg (pirmą dieną), 200 mg (antrą dieną), 300 mg (trečią dieną) ir 400 mg (ketvirtą dieną). Toliau dozė didinama ne daugiau kaip po 200 mg per parą iki 800 mg šeštą gydymo parą.

Atsižvelgiant į individualų klinikinį atsaką ir toleravimą, dozę galima koreguoti nuo 200 iki 800 mg per parą. Rekomenduojama veiksminga dozė yra 400–800 mg per parą.

Bipoliniu sutrikimu sergančių pacientų didžiosios depresijos epizodų gydymas

Quetiapine Polpharma reikia vartoti vieną kartą per parą prieš miegą. Bendra paros dozė pirmosioms keturioms gydymo paroms yra 50 mg (pirmą dieną), 100 mg (antrą dieną), 200 mg (trečią dieną) ir 300 mg (ketvirtą dieną). Rekomenduojama paros dozė yra 300 mg. Klinikinių tyrimų metu 600 mg paros dozę vartojusiems pacientams nenustatyta geresnio poveikio negu vartojusiems 300 mg dozę (žr. 5.1 skyrių). Atskiriems pacientams 600 mg dozė gali sukelti palankesnę poveikį. Gydymą didesnėmis kaip 300 mg dozėmis gali pradėti tik gydytojai, turintys bipolinio sutrikimo gydymo patirties.

Klinikiniai tyrimai parodė, kad esant toleravimo problemų atskiriems pacientams galima svarstyti paros dozės sumažinimo iki ne mažesnės kaip 200 mg galimybę.

Manijos, depresijos ir mišrių epizodų, sergant bipoliniu sutrikimu, pasikartojimų prevencija

Bipolinio sutrikimo manijos, mišrių ir depresijos epizodų profilaktikai pacientai, kurių bipolinio sutrikimo pradiniam gydymui buvo veiksmingas kvetiapinas, turi toliau vartoti tą pačią dozę. Dozė reikia pritaikyti atsižvelgiant į atskiro paciento klinikinį atsaką ir toleravimą, vartojant 300–800 mg du kartus per parą. Palaikomojo gydymo metu svarbu vartoti mažiausią veiksmingą dozę.

Senyviems pacientams

Senyvus žmones Quetiapine Polpharma, kaip ir kitokiais antipsichoziniais vaistinėmis preparatais, reikia gydyti atsargiai, ypač gydymo pradžioje. Atsižvelgiant į konkrečiam pacientui sukeliama klinikinę reakciją ir vaistinio preparato toleravimą, senyviems pacientams gali reikėti lėčiau koreguoti kvetiapino dozę ir parinkti mažesnę gydomąją paros dozę, negu jaunesniems ligoniams. Senyvų pacientų organizme vidutinis kvetiapino plazmos klirensas būna 30 % - 50 % mažesnis, negu jaunesnių ligonių.

Depresijos epizodų, susijusių su bipoliniu sutrikimu, gydymo veiksmingumas bei saugumas vyresniems kaip 65 metų pacientams netirtas.

Vaikų populiacija

Quetiapine Polpharma nerekomenduojama gydyti jaunesnius kaip 18 metų vaikus ir jaunuolius, nes duomenų apie vartojimą šios amžiaus grupės pacientams nėra. Placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenys pateikiami 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės koreguoti nebūtina.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Kvetiapinas ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse, todėl pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, kvetiapino būtina vartoti atsargiai, ypač gydymo pradžioje. Pacientus, kurių kepenų veikla sutrikusi,

reikia pradėti gydyti 25 mg paros doze. Toliau, atsižvelgiant į konkrečiam pacientui sukeltą klinikinę reakciją ir vaistinio preparato toleravimą, dozę kasdien galima didinti po 25 - 50 mg iki veiksmingos paros dozės.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Kvetiapino vartojimas kartu su citochromo P450 3A4 inhibitoriais, tokiais kaip ŽIV proteazės inhibitoriai, azolo grupės preparatai nuo grybelių, eritromicinas, klaritomicinas ir nefazodonas (žr. 4.5 skyrių), draudžiamas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kadangi kvetiapienas turi kelias vartojimo indikacijas, saugumas turi būti įvertintas atsižvelgiant į individualaus paciento diagnozę ir vartojamą dozę.

Vaikų populiacija

Kvetiapino nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunuoliams, jaunesniems nei 18 metų, nes nepakanka duomenų apie vartojimą šioje amžiaus grupėje. Klinikiniai tyrimai su kvetiapienu parodė, kad be žinomų saugumo duomenų suaugusiems (žr. 4.8 skyrių), kai kurie nepageidaujami reiškiniai vaikams ir jaunuoliams pasireiškė dažniau, nei suaugusiems (padidėjęs apetitas, padidėjęs prolaktino kiekis serume, vėmimas, rinitas ir sinkopė) arba pasireiškė skirtingai vaikams ir paaugliams (ekstrapiramidiniai simptomai ir dirglumas), o vieno iš jų (kraujospūdžio padidėjimo) tyrimų metu suaugusiems nebuvo nustatyta. Taip pat gauta pranešimų apie vaikų ir paauglių skyd liaukės funkcijos rodmenų pokyčius.

Be to, ilgiau kaip 26 savaites nėra tirta ilgalaikio gydymo pasekmės saugumui ir gydymo poveikis augimui ir brendimui. Ilgalaikis poveikis pažinimo ir elgesio vystymuisi nežinomas.

Atliekant šizofreniją ir bipoliniu sutrikimu sergančių pacientų placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus su vaikais ir jaunuoliais nustatyta, kad kvetiapienas padidino ekstrapiramidinių simptomų dažnumą palyginti su placebo (žr. 4.8 skyrių).

Savižudybė ir (arba) mintys apie savižudybę arba būklės pablogėjimas

Bipoliniu sutrikimu sergančių pacientų depresija yra susijusi su minčių apie savižudybę, savęs žalojimo ir savižudybės (su savižudybe siejamų reiškinių) rizikos padidėjimu. Ši rizika išlieka, kol būklė reikšmingai nepagerėja. Pirmąsias kelias gydymo savaites ar ilgiau būklė gali nepagerėti, todėl pacientus reikia atidžiai stebėti, kol būklė pagerės. Remiantis bendrąja klinicine patirtimi, ankstyvuojų sveikimo laikotarpiu savižudybės rizika gali padidėti.

Be to, gydytojai turėtų apsvarstyti galimą su savižudybe susijusių reiškinių riziką, atsirandančią staiga nutraukus gydymą kvetiapienu ir kurią nulemia gydomai ligai būdingi rizikos veiksniai.

Kiti psichiatriniai sutrikimai, kuriems gydyti paskirtas kvetiapienas, taip pat gali būti siejami su padidėjusia su savižudybe susijusių veiksnių rizika. Taip pat šie sutrikimai gali pasunkinti gretutinius sunkius depresijos epizodus. Atsargumo priemonės, taikomos esant sunkiam depresijos epizodui, turėtų būti taikomos ir gydant pacientus su kitais psichiatriniais sutrikimais.

Pacientai, kurie anksčiau yra turėję su savižudybe susijusių įvykių, ar rodantys žymų polinkį į mintis apie savižudybę prieš pradėdant gydymą, yra labiau linkę į mintis apie savižudybę ir bandymą nusižudyti, ir gydymo metu turi būti stebimi. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose buvo antidepresantais gydomi suaugusieji, jaunesni nei 25 metai, su psichiatriniais sutrikimais, meta analizė parodė padidėjusią savižudiško elgesio riziką gydant antidepresantais, lyginant su pacientais, gavusiais placebo.

Kartu su vaistinių preparatų terapija, reikia akylai stebėti pacientus, kurie yra padidintos rizikos grupėje, ypač gydymo pradžioje ir keičiant dozavimą. Pacientai (ir pacientų globėjai) turėtų būti įspėti

apie būtinybę sekti bet kokią klinikinį pablogėjimą, savižudišką elgesį ar mintis ir neįprastus elgesio pokyčius, ir jiems pasireiškus, nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Trumpos trukmės, placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai sergantys didžiosios depresijos epizodais susijusių su bipoliniu sutrikimu duomenys parodė, kad (jaunesniems kaip 25 metų) suaugusiems pacientams vartojant kvetiapino su savižudybe siejamų reiškinių rizika yra didesnė, lyginant su placebo (3,0 % ir 0 % atitinkamai).

Metabolizmo sutrikimų rizika

Atsižvelgiant į klinikinių tyrimų metu nustatytus kūno svorio, gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. „Hiperглиkemija“) ir lipidų koncentracijos pokyčius manoma, kad šiuo vaistiniu preparatu gydomiems pacientams (taip pat ir tiems, kurių rodmenys iki gydymo buvo normalūs) gali padidėti metabolizmo sutrikimų rizika, kurią reikia koreguoti pagal klinikinį poreikį (taip pat žr. 4.8 skyrių).

Ekstrapiramidiniai simptomai

Placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu suaugusiems pacientams, vartojusiems kvetiapino nuo bipolinio sutrikimo didžiosios depresijos epizodų, ekstrapiramidinių simptomų pasireiškė dažniau negu vartojusiems placebo (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Vartojant kvetiapino gali pasireikšti akatizija, kuriai būdingas nemalonus ar varginantis nenustygimas vietoje ir poreikis judėti, dažnai taip pat išnyksta gebėjimas ramiai sėdėti ar stovėti. Šių sutrikimų pasireiškimo tikimybė būna didžiausia pirmąsias kelias gydymo savaites. Pasireiškus tokiems simptomams, dozės didinimas gali būti kenksmingas.

Vėlyvoji diskinezija

Pasireiškus vėlyvosios diskinezijos požymiams arba simptomams, svarstytinas kvetiapino dozės mažinimo ar vartojimo nutraukimo tikslingumas. Vėlyvosios diskinezijos simptomai gali pasunkėti ar net pasireikšti ir nutraukus vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

Mieguistumas ir galvos svaigulys

Gydymas kvetiapinu susijęs su mieguistumu ir panašiais simptomais, tokiais kaip raminimas (žr. 4.8 skyrių). Klinikiniai tyrimai parodė, kad gydant pacientus dėl bipolinės depresijos, pradžia paprastai buvo stebima per pirmas 3 gydymo dienas ir daugiausia buvo švelnaus ar vidutinio intensyvumo. Bipoline depresija sergantiems pacientams, kuriems pasireiškia didelis mieguistumas, gali reikėti dažnesnio kontakto su gydytoju bent 2 savaites nuo mieguistumo atsiradimo arba kol jis palengvės, tačiau gali tekti svarstyti ir tikslingumą nutraukti šio vaistinio preparato vartojimą.

Ortostatinė hipotenzija

Kvetiapino gydymas yra siejamas su ortostatine hipotenzija ir su ja susijusiu galvos svaiguliu (žr. 4.8 skyrių) kurie, kaip ir mieguistumas, paprastai prasideda gydymo pradžioje. Tai gali padidinti atsitiktinių sužalojimų dažnį (nukritus), ypač senyviems pacientams. Todėl pacientams rekomenduojama būti atsargiems, kol nesusipažįsta su atsirandančiais nepageidaujamais vaistinio preparato poveikiais.

Širdies ir kraujagyslių ligos

Kvetiapino skiriama atsargiai, jeigu diagnozuota širdies ir kraujagyslių sistemos liga, smegenų kraujagyslių liga arba hipotenzijos pavojus padidėjęs dėl kitos priežasties. Pasireiškus ortostatinei hipotenzijai, svarstytinas tikslingumas sumažinti dozę arba ją didinti lėčiau, ypač jeigu pacientas serga širdies ir kraujagyslių liga.

Miego apnėjos sindromas

Užfiksuota miego apnėjos sindromo atvejų kvetiapiną vartojantiems pacientams. Kvetiapino skiriama atsargiai, jeigu pacientas kartu vartoja centrinę nervų sistemą slopinančių vaistinių preparatų, anksčiau jam yra buvusi miego apnėja arba yra jos pavojus, pvz., turi antsvorį, yra nutukęs arba vyriškos lyties.

Traukuliai

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu priepuolių dažnis kvetiapino ir placebo vartojusiems ligoniams

nesiskyrė. Nėra duomenų apie traukulių atsiradimą pacientams, kuriems anksčiau yra buvę traukulių. Pacientus, kuriems yra buvę traukulių, gydyti kvetiapinu, kaip ir kitais antipsichoziniais preparatais, rekomenduojama atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

Piktybinis neurolepsinis sindromas

Piktybinis neurolepsinis sindromas yra susijęs su gydymu antipsichoziniais vaistiniais preparatais, įskaitant kvetiapiną (žr. 4.8 skyrių). Šio sindromo klinikiniai simptomai yra hipertermija, psichinės būklės pakitimas, raumenų rigidiškumas, autonominės nervų sistemos nestabilumas, kreatino fosfokinazės koncentracijos padidėjimas. Tokiu atveju reikia nutraukti kvetiapino vartojimą ir skirti tinkamą medicininį gydymą.

Sunki neutropenija ir agranulocitozė

Kvetiapino klinikinių tyrimų metu pasireiškė sunki neutropenija (neutrofilų skaičius $<0,5 \times 10^9/l$). Dauguma sunkios neutropenijos atvejų nustatyti per pirmuosius kelis gydymo kvetiapinu mėnesius. Aiškaus sąryšio su doze nebuvo. Po vaistinio preparato pateikimo į rinką, kai kurie tokio poveikio atvejai buvo mirtini. Galimi neutropenijos rizikos veiksniai yra iš anksčiau esantis mažas leukocitų kiekis ir buvusi medžiagos sukelta neutropenija. Vis dėlto buvo atvejų, kai toks poveikis pasireiškė pacientams, neturėjusiems rizikos veiksnių. Pacientams, kuriems neutrofilų yra mažiau negu $1 \times 10^9/l$, kvetiapino vartojimą reikia nutraukti. Reikia stebėti, ar šiems ligoniams neatsiranda infekcijos požymių ir simptomų, bei sekti jų neutrofilų skaičių (kol jis taps didesnis negu $1,5 \times 10^9/l$) (žr. 5.1 skyrių).

Į neutropenijos galimybę reikia atsižvelgti, jeigu pasireiškia infekcija ir karščiavimas, ypač nesant aiškios šių sutrikimų priežasties. Juos reikia gydyti pagal klinikinį poreikį.

Pacientus reikia perspėti, kad nedelsdami praneštų, jeigu vartojant kvetiapiną pasireikštų agranulocitozei ar infekcijai būdingų požymių arba simptomų (pvz., karščiavimas, silpnumas, letargija arba gerklės skausmas). Tokiems pacientams reikia nedelsiant ištirti leukocitų ir absoliutų neutrofilų skaičių, ypač jei aiškios infekcijos priežasties nėra.

Anticholinerginis (antimuskarininis) poveikis

Kvetiapino aktyvus metabolitas norkvetiapinas turi vidutinį ar stiprų afinitetą kelių porūšių muskarino receptoriams. Tai daro poveikį nepageidaujamų reakcijų į vaistą (NRV), susijusių su anticholinerginiu poveikiu, pasireiškimui vartojant kvetiapiną rekomenduojamomis dozėmis, kartu su kitais anticholinerginiais vaistiniais preparatais arba jo perdozavus. Kvetiapino atsargiai skiriama kartu su anticholinerginiais (antimuskarininiais) vaistiniais preparatais, taip pat pacientams, kuriems šiuo metu diagnozuotas arba anksčiau buvo šlapimo susilaikymas, kliniškai reikšminga prostatos hipertrofija, žarnų obstrukcija arba panašios būklės, padidėjęs akispūdis arba uždaro kampo glaukoma (žr. 4.5, 4.8, 4.9 ir 5.1 skyrius).

Sąveika

Taip pat žr. 4.5 skyrių.

Kvetiapino vartojant kartu su stipriais kepenų fermentų induktoriais, pvz., karbamazepinu ar fenitoinu, kraujo plazmoje gerokai sumažėja kvetiapino koncentracija. Tai gali turėti įtakos gydymo kvetiapinu veiksmingumui. Kepenų fermentų induktorių vartojančius pacientus galima pradėti gydyti kvetiapinu tik tokiu atveju, jeigu gydytojas nusprendžia, jog galima gydymo pastaruoju vaistiniu preparatu nauda yra didesnė už gydymo kepenų fermentų induktoriais nutraukimo riziką. Yra svarbu, kad bet kokie gydymo kepenų fermentų induktoriais pokyčiai būtų laipsniški. Jei būtina, šios grupės preparatą galima pakeisti vaistiniu preparatu, kuris neaktyvuoja kepenų fermentų (pvz., natrio valproatu).

Svoris

Yra gauta pranešimų, kad pacientams, kurie buvo gydomi kvetiapinu, pasireiškė svorio augimas, todėl reikia stebėti dėl šių pokyčių, bei imtis priemonių atsižvelgiant į paciento ligą bei laikantis antipsichozinių vaistinių preparatų vartojimo nurodymų (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Hiperglikemija

Labai retai pastebėta hiperglikemijos ir cukrinio diabeto pasunkėjimo ar atsiradimo atvejų, kurie buvo

susiję su ketoacidoze ar koma, yra buvę ir mirtinų atvejų (žr. 4.8 skyrių). Kartais pranešama apie prieš tai prasidėjusį svorio padidėjimą, kuris gali būti predisponuojančiu faktoriumi. Reikalingas atitinkamas paciento stebėjimas laikantis antipsichozinių vaistinių preparatų vartojimo nuorodų. Pacientai, gydomi antipsichoziniais vaistiniais preparatais, įskaitant kvetiapiną, turi būti stebimi dėl galimos hiperglikemijos simptomų (pvz. polidipsijos, poliurijos, polifagijos ir silpnumo), cukriniu diabetu sergantys pacientai arba pacientai, kuriems išaiškinti cukrinio diabeto rizikos faktoriai, turi būti reguliariai stebimi dėl galimo cukraus kiekio kontrolės pablogėjimo. Reguliariai reikia stebėti svorio pokyčius.

Lipidai

Klinikinių kvetiapino poveikio tyrimų metu stebėtas trigliceridų, MTL ir bendro cholesterolio kiekio padidėjimas ir sumažėjimas DTL cholesterolio (žr. 4.8 skyrių). Lipidų kiekio pakitimus reikia tinkamai gydyti.

QT pailgėjimas

Klinikinių tyrimų duomenimis ir kvetiapino vartojant taip, kaip rekomenduojama preparato charakteristikų santraukoje, jo vartojimas nebuvo susijęs su nuolatiniu absoliutaus QT intervalo pailgėjimu, tačiau pastebėtas su kvetiapino vartojimu terapinėmis dozėmis (žr. 4.8 skyrių) ir perdozavimu susijęs QT pailgėjimas (žr. 4.9 skyrių). Kvetiapino, kaip ir kitų antipsichozinių preparatų, reikia vartoti atsargiai pacientams, kurie serga širdies ir kraujagyslių liga, ar kurių šeimoje yra buvęs QT pailgėjimas. Be to, atsargumas reikalingas, kvetiapino skiriant kartu su kitais QT intervalą ilginančiais vaistiniais preparatais, ir kartu su neuroleptikais, ypač senyviems žmonėms, bei pacientams, kuriems yra įgimtas ilgo QT sindromas, stazinis širdies nepakankamumas, širdies hipertrofija, hipokalemija ar hipomagnezemija (žr. 4.5 skyrių).

Kardiomiopatija ir miokarditas

Klinikinių tyrimų metu ir kvetiapiną pateikus į rinką gauta pranešimų apie kardiomiopatiją ir miokarditą, tačiau priežastinio ryšio nenustatyta (žr. 4.8 skyrių). Įtarus kardiomiopatiją arba miokarditą, reikia įvertinti poreikį nutraukti kvetiapino vartojimą.

Nutraukimo reakcijos

Staiga nutraukus kvetiapino vartojimą pasireiškė ūmios nutraukimo reakcijos, įskaitant nemigą, galvos skausmą, diarėją, vėmimą, svaigulį ir irzlumą. Todėl patartina nutraukti vartojimą laipsniškai mažiausiai per 1 arba 2 savaites (žr. 4.8 skyrių).

Senyvi pacientai, kuriems yra su demencija susijusi psichozė

Kvetaipino vartojimas su demencija susijusios psichozės gydymui yra nepatvirtintas.

Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenimis, demencija sergantiems ir kai kurių atipinių antipsichozinių preparatų vartojantiems ligoniams nepageidaujamų smegenų kraujagyslių reiškinių rizika padidėja maždaug tris kartus. Tokio rizikos padidėjimo mechanizmas nežinomas. Negalima paneigti šios rizikos padidėjimo vartojant kitų antipsichozinių preparatų ar kitoms pacientų grupėms. Pacientus, kuriems yra insulto rizikos veiksnių, gydyti kvetiapinu reikia atsargiai.

Atipinių antipsichozinių preparatų metaanalizės duomenimis, senyviems ligoniams, sergantiems su demencija susijusia psichozė, mirties rizika yra didesnė, negu pacientams, kurie vartoja placebo.

Dviem 10 savaičių placebo kontroliuojamais kvetiapino tyrimais nustatyta, kad toje pačioje populiacijoje (n = 710, amžiaus vidurkis – 83 [56 – 99] metai) kvetiapino vartojusių pacientų mirtingumas buvo 5,5 %, vartojusių placebo – 3,2 %. Šių tyrimų metu pacientai mirė dėl įvairių priežasčių, būdingų šiai populiacijai.

Disfagija

Pastebima disfagija vartojant kvetiapiną (žr. 4.8 skyrių). Atsargiai turi būti vartojamas kvetiapinas pacientams turintiems aspiracinės pneumonijos riziką.

Vidurių užkietėjimas ir žarnyno obstrukcija

Vidurių užkietėjimas yra žarnų obstrukcijos rizikos veiksnys. Gauta pranešimų apie vidurių užkietėjimą ir žarnų obstrukciją, pasireiškusius vartojant kvetiapino (žr. 4.8 skyrių). Tarp šių

pranešimų yra ir mirties atvejų, įvykusių buvus didesnei žarnų obstrukcijos rizikai, t.y. kartu daugelį žarnų peristaltiką lėtinančių vaistinių preparatų vartojusiems ir (arba) galėjusiems nepranešti apie pasireiškusius vidurių užkietėjimo simptomus pacientams. Pasireiškus žarnų obstrukcijai arba nepraeinamumui, pacientą reikia atidžiai stebėti ir skubiai gydyti.

Venų tromboembolija (VTE)

Vartojant antipsichozinių vaistinių preparatų ya pasireiškę venų tromboembolijos (VTE) atvejų. Kadangi antipsichoziniais vaistiniais preparatais gydomi pacientai dažnai turi įgytų VTE rizikos veiksnių, todėl reikia nustatyti visus galimus rizikos veiksnius prieš pradedant gydymą ir gydymo kvetiapinu metu, bei imtis profilaktikos priemonių.

Pankreatitas

Klinikinių ir rinkodaros tyrimų metu buvo pranešimų apie pankreatito atvejus. Nors pankreatito rizikos veiksnių buvo nustatyta ne visais atvejais po vaistinio preparato patekimo į rinką, tačiau daugelis pacientų jų turėjo, pvz. buvo padidėjęs trigliceridų kiekis (žr. 4.4 skyrių *Lipidai*), tulžies akmenys ir alkoholio vartojimas.

Klaidingas vartojimas ar piktnaudžiavimas

Gauta pranešimų apie klaidingo vartojimo ar piktnaudžiavimo atvejus. Pacientams, kurie yra piktnaudžiavę alkoholiu ar narkotikais, kvetiapino skirti reikia atsargiai.

Papildoma informacija

Kvetiapino vartojimo kartu su divalproeksu ar ličiu, esant ūminiams vidutinio sunkumo ir sunkiems manijos epizodams, duomenų yra nedaug, tačiau šie deriniai buvo toleruojami gerai (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Turimi duomenys rodo suminį jų poveikį po 3 savaičių.

Laktozė

Quetiapine Polpharma tabletės turi laktozės.

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Dėl pagrindinio kvetiapino poveikio centrinei nervų sistemai, Quetiapine Polpharma vartoti kartu su kitais centrinio poveikio vaistiniais preparatais ir alkoholiu reikia atsargiai.

Kartu su kitais anticholinerginiais (antimuskarininiais) vaistiniais preparatais kvetiapino skiriama atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Citochromo P450 (CYP) 3A4 yra svarbiausias fermentas, atsakingas už kvetiapino metabolizmą, kuriame dalyvauja citochromo P450 sistemos fermentai. Sąveikos tyrimų su sveikais savanoriais metu kartu su ketokonazolu (stipriu CYP 3A4 inhibitoriumi) pavartoto kvetiapino (25 mg dozėmis) AUC padidėjo 5 – 8 kartus, todėl kartu vartoti kvetiapino ir stiprių CYP 3A4 inhibitorių draudžiama. Be to, kvetiapino nerekomenduojama vartoti kartu su greipfrutų sultimis.

Kartotinių dozių klinikinio tyrimo metu įvertinta kvetiapino, vartojamo prieš gydymą karbamazepinu (kepenų fermentų induktoriumi) ir jo metu, farmakokinetika. Nustatyta, kad kartu vartojamas karbamazepinas reikšmingai padidina kvetiapino klirensą. Toks klirenso padidėjimas sisteminę kvetiapino ekspoziciją (matuojamą pagal AUC) sumažino vidutiniškai 13 %, palyginti su ekspozicija, kuri būna vartojant vien kvetiapino, nors daliai pacientų pastebėtas didesnis poveikis. Dėl šios sąveikos gali būti mažesnė kvetiapino koncentracija kraujyje, todėl gali pakisti gydymo kvetiapinu veiksmingumas. Kvetiapino, vartojamo kartu su kitu mikrosomų izofermentų induktoriumi fenitoinu, klirensas padidėja maždaug 450 %.

Kepenų fermentų induktorių vartojančius pacientus galima gydyti kvetiapinu tik tokiu atveju, jeigu gydytojas nusprendžia, jog galima gydymo pastaruoju vaistiniu preparatu nauda yra didesnė už gydymo kepenų fermentų induktoriais nutraukimo riziką. Yra svarbu, kad bet kokie gydymo kepenų fermentų induktoriais pokyčiai būtų laipsniški. Jei būtina, šios grupės preparatą galima pakeisti vaistiniu preparatu, kuris neaktyvuoja kepenų fermentų (pvz., natrio valproato) (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Kartu su antidepresantais imipraminu (CYP2D6 inhibitoriumi) ar fluoksetinu (CYP3A4 ir CYP2D6 inhibitoriumi) vartoto kvetiapino farmakokinetika reikšmingai nepakito.

Kvetiapino, vartoto kartu su antipsichoziniais preparatais risperidonu ir haloperidoliu, farmakokinetika reikšmingai nepakito, tačiau tioridazinas kartu vartoto kvetiapino klirensą padidino maždaug 70 %.

Cimetidinas kartu vartojamo kvetiapino farmakokinetikos neveikė.

Ličio, vartojamo kartu su kvetiapinu, farmakokinetika nekinta.

6 savaičių trukmės atsitiktinės atrankos tyrimo metu palyginus ličio ir kvetiapino pailginto atpalaidavimo tablečių derinio poveikį ūmine manija sergantiems suaugusiems pacientams su placebo ir kvetiapino pailginto atpalaidavimo tablečių derinio poveikiu, papildomo gydymo ličiu grupės pacientams dažniau negu papildomo gydymo placebo grupės užfiksuota ekstrapiramidinių sutrikimų (ypač tremoras), mieguistumas ir svorio prieaugis (žr. 5.1 skyrių).

Kartu vartotų natrio valproato ir kvetiapino farmakokinetika klinikai reikšmingu laipsniu nepakito. Retrospektyviojo tyrimo, kuriame dalyvavo vaikai ir paaugliai, vartoję valproatą, kvetiapiną arba juos abu, metu leukopenija ir neutropenija šių vaistinių preparatų derinio grupės pacientams pasireiškė dažniau negu bet kurios monoterapijos grupės.

Formalių sąveikos tyrimų su vaistiniais preparatais, dažniausiai vartojamais širdies ir kraujagyslių ligų gydymui, neatlikta.

Kvetiapino vartoti kartu su kitomis medžiagomis, kurios sutrikdo elektrolitų pusiausvyrą ar ilgina QT intervalą, reikia atsargiai.

Yra pranešimų apie klaidingus teigiamus metadono ir triciklinių antidepresantų fermentų imuninių tyrimų rezultatus pacientams, kurie vartojo kvetiapino. Rekomenduojama patvirtinti abejotinus imuninių tyrimų rezultatus naudojant tinkamą chromatografijos metodą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Pirmasis trimestras

Nedidelis kiekis publikuotų duomenų (apie 300 – 1000 nėštumų baigčių), įskaitant atskirus pranešimus ir kelis stebėjimo tyrimus, kvetiapino sukeliama apsigimimų rizikos padidėjimo nerodo. Vis dėlto visi turimi duomenys daryti tvirtų išvadų neleidžia. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Dėl to nėščiosioms kvetiapino skiriama tik tada, kai laukiamas palankus poveikis viršija galimus pavojus.

Trečiasis trimestras

Vaistinių preparatų nuo psichozės, įskaitant kvetiapiną, trečią nėštumo trimestrą paveiktiems naujagimiams kyla nepageidaujamų reakcijų (ekstrapiramidinių ir (arba) nutraukimo simptomų, kurie gali būti įvairaus intensyvumo ir po gimdymo trukti įvairų laiką) pavojus. Gauta pranešimų apie ažitaciją, padidėjusį raumenų tonusą, sumažėjusį raumenų tonusą, tremorą, mieguistumą, kvėpavimo distresą ar maitinimo sutrikimą, todėl naujagimius reikia atidžiai stebėti.

Žindymas

Remiantis labai nedideliu publikuotų pranešimų apie kvetiapino išskyrimą į moters pieną duomenų

kiekiu, informacija apie terapinėmis dozėmis vartojamo kvetiapino išskyrimą yra prieštaringa. Nesant tvirtų duomenų būtina nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar kvetiapino vartojimą atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai.

Vaisingumas

Kvetiapino poveikis žmogaus vaisingumui netirtas. Žiurkėms nustatytas su padidėjusia prolaktino koncentracija susijęs poveikis, tačiau tiesioginės reikšmės žmonėms jis neturi (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atsižvelgiant į pagrindinį kvetiapino poveikį centrinei nervų sistemai, gali pablogėti veikla, kuriai reikalingas budrumas, todėl pacientams reikia patarti, kad jie atsisakytų vairuoti ir valdyti mechanizmus tol, kol paaiškės, kaip jie reaguoja į kvetiapiną.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas kvetiapino poveikis ($\geq 10\%$) buvo apsnūdimas, galvos skausmas, svaigulys, burnos džiūvimas, nutraukimo simptomai, trigliceridų koncentracijos kraujyje padidėjimas, bendro cholesterolio koncentracijos padidėjimas (ypač MTL cholesterolio), DTL cholesterolio koncentracijos sumažėjimas, kūno masės padidėjimas, sumažėjusi hemoglobino koncentracija ir ekstrapiramidiniai simptomai.

NRV, susijusių su kvetiapino vartojimu, dažnis nurodytas toliau pateiktoje lentelėje, laikantis Medicinos mokslų tarptautinių organizacijų tarybos (ang. *the Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS) rekomendacijų (CIOMS III darbo grupė, 1995).

1 lentelė. Su gydymu kvetiapinu susijusios nepageidaujamos reakcijos

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	Sumažėjusi hemoglobino koncentracija ²²	Leukopenija ^{1, 28} , sumažėjęs neutrofilų kiekis, padidėjęs eozinofilų kiekis ²⁷	Neutropenija ¹ , trombocitopenija, anemija, sumažėjęs trombocitų kiekis ¹³	Agranulocitozė ²⁶		
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			Padidėjęs jautrumas (įskaitant alergines odos reakcijas)		Anafilaksinė reakcija ⁵	
<i>Endokrininiai sutrikimai</i>		Hiperprolaktinemija ¹⁵ , bendro T ₄ koncentracijos sumažėjimas ²⁴ , laisvo T ₄ koncentracija	Laisvo T ₃ koncentracijos sumažėjimas ⁴ , hipotirozė ²¹		Sutrikusi antidiurezinio hormono sekrecija	

		s sumažējimas ²⁴ , bendro T ₃ koncentracij s sumažējimas ⁴ , TSH koncentracij s padidējimas ² 4				
<i>Metabolism o ir mitybos sutrikimai</i>	Trigliceridų koncentracij os serume padidējimas ¹ 0,30, bendro cholesterolio (daugiausia MTL) koncentracij os serume padidējimas ¹ 1,30 DTL koncentracij os sumažējimas ^{17,30} , kūno masēs padidējimas ^{8,30}	Apetito padidējimas, gliukozės koncentracij s kraujyje padidējimas iki hiperglikemi nio lygio ^{6,30}	Hiponatremij a ¹⁹ , cukrinis diabetas ^{1,5} Jau diagnozuoto cukrinio diabeto paūmējimas	Metabolinis sindromas ²⁹		
<i>Psichikos sutrikimai</i>		Nenormalūs sapnai ir košmarai, mintys apie savižudību ir savižudiskas elgesys ²⁰		Somnambu lizmas ir su juo susiję poelgiai, pvz., kalbējimas miegant ir su miegu susijęs valgymo sutrikims		
<i>Nervu sistemas sutrikimai</i>	Svaigulys ^{4,16} , somnolencija ^{2,16} , galvos skausmas, ekstrapirami diniai simptomi ^{1,21}	Dizartrijs	Traukuliai ¹ , neramių kojų sindromas, vēlyvoji diskinezija ^{1,5} , sinkopē ^{4,16}			
<i>Širdies sutrikimai</i>		Tachikardija ⁴ , palpitācijas ²³	QT pailgējimas ^{1,1} 2, 18, bradikardija ³ 2			Kardio miopatijs a, miokard itis

<i>Akių sutrikimai</i>		Neryškus matymas				
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>		Ortostatinė hipotenzija ^{4,16}		Venų tromboembolija ¹		
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		Dusulys ²³	Rinitas			
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Burnos džiūvimas	Vidurių užkietėjimas, dispepsija, vėmimas ²⁵	Disfagija ⁷	Pankreatitas ¹ , žarnų obstrukcija ar nepraeinamumas		
<i>Kepenų ir tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>		Padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) ³ , aktyvumas serume, padidėjęs gama-GT aktyvumas serume ³	Padidėjęs aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas serume ³	Gelta ⁵ , hepatitas		
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>					Angioneurozinė edema ⁵ , Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas ⁵	Toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė raudonė Vaisto sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) Odos vaskulitas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>					Rabdomiolizė	
<i>Inkstų ir šlapimo</i>			Šlapimo susilaikymas			

<i>takų sutrikimai</i>						
<i>Būklės nėštumo, pogimdyminių ir perinatalinių ir laikotarpiu</i>						Vaistinio preparato nutraukimo sindromas naujagimiui ³¹
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>			Lytinės funkcijos sutrikimas	Priapizmas, galaktorėja, krūčių pabrinkimas, menstruacijų sutrikimai		
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nutraukimo simptomai ^{1,9}	Lengva astenija, periferinė edema, irzlumas, karščiavimas		Neuroleptinis piktybinis sindromas ¹ , hipotermija		
<i>Tyrimai</i>				Padidėjusi kreatino kinazės koncentracija kraujyje ¹⁴		

1. Žr. 4.4 skyrių.
2. Apsnūdimas dažniausiai pasireiškia per pirmas dvi gydymo savaites ir paprastai, tęsiant kvetiapino vartojimą, praeina.
3. Kai kuriems kvetiapino vartojantiems pacientams pasireiškė besimptomis (poslinkis nuo normalaus iki $>3 \times \text{ULN}$ bet kuriuo metu) transaminazių (ALT, AST) ar gama-GT aktyvumo kraujo serume padidėjimas. Tęsiant gydymą kvetiapinu, toks aktyvumo padidėjimas paprastai praeidavo.
4. Kvetiapinas, kaip ir kitokie adrenerginius alfa₁ receptorių blokuojantys antipsichoziniai preparatai, dažnai sukelia ortostatinę hipotenziją, susijusią su galvos svaiguliu, tachikardija, kai kuriems pacientams – net apalpimu, ypač pradinio dozės koregavimo laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių).
5. Nepageidaujamų reiškinių dažnis nustatytas remiantis tik duomenimis, sukauptais po to, kai preparatas pateko į rinką.
6. Gliukozės kiekis kraujyje mažiausiai vieną kartą buvo $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/l}$) (nevalgius) arba $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$) (pavalgius).
7. Klinikiniai tyrimai kontroliuojami placebo parodė, kad vartojant kvetiapino yra padidėjęs disfagijų dažnumas.
8. $> 7 \%$ padidėjęs kūno svoris. Taip atsitinka dažniausiai per artimiausias gydymo savaites suaugusiems.
9. Sekančios stiprios nutraukimo reakcijos dažnai buvo matomos monoterapijos klinikiniuose tyrimuose kontroliuojant placebo, kurios įvertintos kaip nutraukimo simptomai: nemiga, pykinimas, galvos skausmas, diarėja, vėmimas, galvos svaigulys ir dirglumas. Šių reakcijų dažnumas pastebimai sumažėjo po 1 savaitės vaistinio preparato nevartojimo.
10. Trigliceridų kiekis $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/l}$) (≥ 18 metų pacientams) arba $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/l}$) (<18 metų pacientams) mažiausiai vienas atvejis.
11. Cholesterolio kiekis $\geq 240 \text{ mg/dl}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$) (≥ 18 metų pacientams) arba $\geq 200 \text{ mg/dl}$

- ($\geq 5,172$ mmol/l) (<18 metų pacientams) mažiausiai vienas atvejis. Labai dažnas padidėjimas buvo pastebimas mažo tankio lipoproteinų cholesterolio kiekio ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Vidutinis kiekio pakitimas buvo 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. Žiūrėti tekstą žemiau.
 13. Trombocitų kiekis $\leq 100 \times 10^9/l$ mažiausiai vienas atvejis.
 14. Pagal klinikinių tyrimų pranešimus apie nepageidaujamą poveikį, kreatino fosfokinazės padidėjimas kraujo serume yra nesusijęs su neuroleptiniu piktybiniu sindromu.
 15. Prolaktino kiekis vyresniems nei 18 metų amžiaus pacientams: > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) vyrams; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) moterims bet kuriuo metu.
 16. Gali paskatinti kritimus.
 17. DTL cholesterolio kiekis bet kurio metu vyrams < 40 mg/dl (1,025 mmol/l), moterims < 50 mg/dl (1,282 mmol/l).
 18. Dažnis pacientų, kuriems pasitaiko QTc pokytis nuo < 450 ms iki ≥ 450 ms su ≥ 30 ms padidėjimu. Placebu kontroliuojamuose tyrimuose su kvetiapinu, vidutinis pokytis ir dažnis, pacientams, kuriems pasireiškė kliniškai reikšmingas pokytis, buvo panašus placebo ir kvetiapino vartojusiems pacientams.
 19. Bent vienu atveju poslinkis nuo > 132 mmol/l iki ≤ 132 mmol/l.
 20. Buvo pranešta apie minčių apie savižudybę ir savižudiško elgesio atvejų kvetiapino terapijos metu arba tik nutraukus gydymą (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).
 21. Žr. 5.1 skyrių.
 22. Hemoglobino sumažėjimas iki ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) vyrams, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) moterims, mažiausiai vienas atvejis, pasireiškė 11% visų klinikinių tyrimų, įskaitant atvirus ištestus tyrimus, pacientų. Šiems pacientams vidutinis maksimalus hemoglobino sumažėjimas bet kurio metu buvo 1,50 g/dl.
 23. Šie poveikiai dažnai pasireiškė esant tachikardijai, galvos svaiguliui, ortostatinei hipotenzijai, ir/arba esant širdies/kvėpavimo ligoms.
 24. Remiantis normalių rodiklių pokyčiais į kliniškai reikšmingus bet kuriuo tyrimo metu, visuose tyrimuose. Bendro T_4 , laisvo T_4 , bendro T_3 ir laisvo T_3 pokytis yra $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) ir TSH pokytis yra > 5 mIU/l bet kuriuo metu.
 25. Remiantis dažniau pasireiškiančiu vėmimu senyviems pacientams (≥ 65 metų).
 26. Remiantis neutrofilų kiekio pokyčiu nuo pradinio rodmens $\geq 1,5 \times 10^9/l$ iki $< 0,5 \times 10^9/l$ bet kuriuo gydymo laikotarpiu bei pacientų, kuriems pasireiškė sunki neutropenija ($< 0,5 \times 10^9/l$) ir infekcija visų kvetiapino klinikinių tyrimų metu, skaičiumi (žr. 4.4 skyrių).
 27. Remiantis normalių rodiklių pokyčiais į kliniškai reikšmingus bet kuriuo metu, visuose tyrimuose. Eozinofilų kiekio pokyčiai bet kuriuo tyrimo metu $> 1 \times 10^9$ ląstelių/l.
 28. Remiantis normalių rodiklių pokyčiais į kliniškai reikšmingus bet kuriuo metu, visuose tyrimuose. WBC kiekio pokyčiai bet kuriuo tyrimo metu yra $\leq 3 \times 10^9$ ląstelių/l.
 29. Remiantis šalutinių reiškinių pranešimais apie metabolinį sindromą iš visų klinikinių tyrimų su kvetiapinu.
 30. Kai kuriems pacientams klinikinių tyrimų metu pasireiškė daugiau nei vieno metabolinio faktoriaus, kaip svorio, gliukozės ir lipidų kiekio kraujyje, pasunkėjimas (žr. 4.4 skyrių).
 31. Žr. 4.6 skyrių
 32. Gali pasireikšti pradėjus gydymą ar neilgai trukus po to ir gali būti susijęs su hipotenzija ir/arba sinkope. Dažnis nustatytas remiantis pranešimais apie pašalinį poveikį - bradikardiją ir su ja susijusius reiškinius – visų klinikinių tyrimų su kvetiapinu metu.

QT pailgėjimo atvejai, skilvelių aritmija, staigi nepaaiškinama mirtis, širdies veiklos nutrūkimas ir *torsades de pointes*, pastebėti vartojant neuroleptikų, yra vertinami kaip šios vaistinių preparatų grupės preparatams būdingas poveikis.

Vartojant kvetiapiną, užfiksuota stipriai išreikštų odos nepageidaujamų reakcijų (angl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs), įskaitant Stevens-Johnson sindromą (SJS), toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir reakciją į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS).

Vaikų populiacija

Vaikams ir jaunuoliams pasireiškia tokios pat nepageidaujamos reakcijos, kaip ir suaugusiems, kurios

išvardintos aukščiau. Žemiau pateikiama lentelė apibendrina nepageidaujamas reakcijas, kurios vaikams ir jaunuoliams (10-17 metų) pasireiškia dažniau nei suaugusiems, arba kurios suaugusiems nepasireiškia.

2 lentelė. Su gydymu kvetiapiu susijusios nepageidaujamos reakcijos, kurių vaikams ir paaugliams pasireiškia dažniau negu suaugusiems, ir tos, kurių suaugusiems nenustatyta

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas
Endokrininiai sutrikimai	Padidėjusi prolaktino koncentracija ¹	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Apetito padidėjimas	
Nervų sistemos sutrikimai	Ekstrapiramidiniai simptomai ^{3,4}	Sinkopė
Kraujagyslių sutrikimai	Padidėjęs kraujospūdis ²	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Rinitas
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Izslumas ³

¹ Prolaktino kiekis (< 18 metų pacientams): >20 ug/l ($>869,56$ pmol/l) vyrams; >26 ug/l ($>1130,428$ pmol/l) moterims, bet kurio tyrimo metu. Prolaktino kiekio padidėjimas >100 ug/l pasireiškė mažiau nei 1% pacientų.

² Remiantis dviem ūminiais placebo kontroliuojamais klinikiniais vaikų ir paauglių (3-6 savaičių) tyrimais nustatyta poslinkiu aukščiau klinikiniu požiūriu reikšmingo slenksčio (adaptuota pagal Nacionalinio sveikatos instituto kriterijus) arba sistolinio kraujospūdžio padidėjimu >20 mm Hg arba distolinio kraujospūdžio padidėjimu >10 mm Hg bet kuriuo metu.

³ Pastaba: dažnis yra toks pat kaip suaugusiems, bet vaikams ir jaunuoliams dirglumas gali būti siejamas su skirtingais klinikiniais veiksniais nei suaugusiems.

Žr. 5.1 skyrių.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtą po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Dauguma pastebėtų simptomų ir požymių (mieguistumas, sedacija, tachikardija, hipotenzija ir anticholinerginis poveikis) buvo sustiprėjusio veikliosios medžiagos farmakologinio poveikio pasekmės.

Perdozavus gali pailgėti QT intervalas, prasidėti traukuliai, ištikti epilepsinė būklė, vykti raudoniolizė, susilpnėti kvėpavimas, susilaikyti šlapimas, sutrikti orientacija, pasireikšti deliras ir (arba) ažitacija, ištikti koma ir mirtis. Pacientams, sergantiems sunkiomis širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, perdozavimo sukeltų sutrikimų pavojus gali būti didesnis (žr. 4.4 skyriuje

„Ortostatinė hipotenzija“).

Perdozavimo gydymas

Specifinio priešnuodžio nėra. Sunkaus apsinuodijimo atveju reikia turėti omenyje, kad ligonis galėjo pavartoti keletą vaistinių preparatų, pacientą rekomenduojama intensyviai gydyti: palaikyti kvėpavimo takų praeinamumą, užtikrinti pakankamą aprūpinimą deguonimi ir plaučių ventiliaciją, stebėti bei palaikyti širdies ir kraujagyslių sistemos veiklą.

Remiantis publikuotais duomenimis, delyrą, ažitaciją ir aiškų anticholinerginį sindromą galima gydyti fizostigminu (1-2 mg, nuolat registruojant EKG). Vis dėlto tai nėra rekomenduojamas standartinis gydymas, nes fizostigminas gali bloginti širdies laidumą. Fizostigmino galima skirti tik kai nėra EKG pokyčių. Jeigu yra širdies aritmija, bet kurio laipsnio atrioventrikulinė blokada arba išsiplėtęs QRS intervalas, fizostigmino skirti negalima.

Nors absorbcijos mažinimas perdozavimo atveju netirtas, jei apsinuodijimas sunkus, gali būti naudinga išplauti skrandį, jei įmanoma, per vieną valandą nuo apsinuodijimo. Galima vartoti aktyvuotos anglies.

Apsinuodijus kvetiapiu, refrakcinė hipotenzija turi būti tinkamai gydoma, pvz. į veną leidžiant skysčių ir/arba simpatomimetikų. Reiktų vengti epinefrino ir dopamino, nes beta stimuliacija gali pasunkinti hipotenziją, kurią sukėlė kvetiapino alfa blokada.

Atidžią medicininę priežiūrą bei būklės stebėjimą reikia tęsti tol, kol pacientas pasveiks.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antipsichoziniai, ATC kodas – N05A H04.

Veikimo mechanizmas

Kvetiapias yra atipinis antipsichozinis vaistinis preparatas. Kvetiapias ir jo veiklus metabolitas, norkvetiapias, sąveikauja su daugelio neuromediatorių receptoriais. Kvetiapiui ir norkvetiapiui yra būdingas afinitetas smegenų serotonino (5-HT₂) bei dopamino D₁ ir D₂ receptoriams. Manoma kad šis antagonizmo receptoriams derinys, kurio afinitetas serotonino (5HT₂) receptoriams didesnis nei dopamino ir D₂ receptoriams, lemia antipsichozines kvetiapino savybes bei silpnesnį ekstrapiramidinių simptomų pasireiškimą. Kvetiapiui bei norkvetiapiui nebūdingas pastebimas afinitetas benzodiazepinų receptoriams, tačiau būdingas didelis afinitetas histaminerginiams ir alfa₁ adrenerginiams receptoriams bei vidutinis afinitetas alfa₂ adrenerginiams receptoriams. Be to, kvetiapias turi mažą afinitetą muskarino receptoriams arba jo neturi, o norkvetiapino afinitetas kai kuriems muskarino receptoriams yra vidutinis arba didelis – tuo paaiškinamas jo anticholinerginis (antimuskarininis) poveikis. Norkvetiapiui būdingas norepinefrino nešėjo (NEN) slopinimas ir dalinis agonistinis poveikis 5HT_{1A} gali lemti kvetiapino kaip antidepresanto terapinį veiksmingumą.

Farmakodinaminis poveikis

Kvetiapino aktyvumą patvirtina antipsichozinio poveikio tyrimų, pavyzdžiui, sąlyginio išvengimo refleksų, duomenys. Elgsenos ir neurofiziologiniais tyrimais nustatyta, kad jis blokuoja dopamino agonistų poveikį ir didina dopamino metabolitų koncentraciją (tai yra neurocheminis D₂ receptorių blokados požymis).

Ikiklinikinių tyrimų, kurie leidžia daryti išvadas apie nepageidaujamus ekstrapiramidinius simptomus, duomenys parodė, kad kvetiapias skiriasi nuo standartinių antipsichozinių preparatų. Net ir po ilgalaikio vartojimo kvetiapias nedidina D₂ receptorių jautrumo. Veiksmingomis D₂ receptorių blokuojančiomis dozėmis vartotas kvetiapias sukėlė tik silpną katalepsiją. Kvetiapino poveikis limbinei sistemai selektyvus, nes po ilgalaikio vartojimo depoliarizacijos slopinimas pasireiškė tik mezolimbinės, bet ne nigrostriatinės, sistemos neuronuose, kuriuose yra dopamino. Ūmus ar ilgalaikis kvetiapino vartojimas haloperidoliu įjautrintoms ar neįjautrintoms *Cebus* rūšies beždžionėms sukėlė

tik labai lengvą distoniją.

Kokiu mastu kvetiapino farmakologinis aktyvumas žmonėms priklauso nuo jo metabolito N-dezalkilkvetiapino farmakologinio aktyvumo, nežinoma.

Klinikinis veiksmingumas

Šizofrenija

Trijų placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu šizofrenija sergantys pacientai vartojo įvairias kvetiapino dozes. Ekstrapiramidinių simptomų (EPS) ar poreikio vartoti anticholinerginių preparatų dažnis vartojant kvetiapino ir placebo nesiskyrė. Placebu kontroliuoto nekintamų kvetiapino paros dozių (dozių diapazonas 75 - 750 mg per parą) klinikinio tyrimo duomenimis, EPS dažnumas ar poreikis vartoti anticholinerginių preparatų nepadidėjo. Ilgalaikis kvetiapino greito atpalaidavimo tablečių veiksmingumas šizofrenijos atkryčių profilaktikai aklaais klinikiniais tyrimais nepatikrintas. Atvirų tyrimų metu kvetiapienas buvo veiksmingas šizofrenija sergančių pacientų, kuriems pasireiškė palanki pradinė reakcija į gydymą, būklės klinikiniam pagerėjimui palaikyti tęsiant gydymą – tai rodo šio vaistinio preparato, vartojamo ilgai, tam tikro veiksmingumo galimybę.

Bipolinis sutrikimas

Keturių placebo kontroliuotų tyrimų metu vertintas 800 mg kvetiapino paros dozės poveikis gydant vidutinio sunkumo ar sunkų manijos epizodą (dviejų tyrimų metu gydyta vienu kvetiapinu, dviejų – kartu su ličiu ar natrio valproatu) EPS ar poreikio vartoti anticholinerginių preparatų dažnis vartojant kvetiapino ir placebo nesiskyrė.

Dviejų klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad gydymas vien kvetiapinu veiksmingiau, nei placebo, mažina manijos simptomus pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus manijos epizodas. Poveikis vertintas po 3 ir 12 gydymo savaitių. Duomenų apie ilgalaikį pacientų stebėjimą, kad būtų galima vertinti kvetiapino, vartojamo manijos ar depresijos epizodų profilaktikai, veiksmingumą, nėra. Yra tik nedaug informacijos apie kvetiapino, vartojamo kartu su divalproeksu ar ličiu, poveikį po 3 ar 6 vidutinio sunkumo ar sunkaus manijos epizodo gydymo savaitių. Vis dėlto, minėti deriniai toleruoti gerai. Šių tyrimų rezultatai rodo, kad trečią gydymo savaitę pasireiškia adityvus poveikis. Kito tyrimo metu per 6 gydymo savaites adityvaus poveikio nepastebėta.

Pacientų, kurie reagavo į gydymą, vidutinė kvetiapino paros dozė paskutinę gydymo savaitę buvo 600 mg, maždaug 85 % tokių ligonių vartojo 400 – 800 mg paros dozę.

Keturių papildomų 8 savaitių trukmės klinikinių kvetiapino tyrimų metu su pacientais, sergančiais I ar II tipo bipolinio sutrikimo vidutinio sunkumo ar sunkiais depresijos epizodais, duomenimis, kvetiapino greito atpalaidavimo tablečių 300 mg ir 600 mg dozės buvo reikšmingai pranašesnės už placebo, vertinant pagal svarbius gydytų pacientų vertinamųjų baigčių rodmenis: vidutinį MADRS rodiklio pagerėjimą ir atsaką, apibūdinamą MADRS bendrojo rodiklio pagerėjimu bent 50 %, palyginti su pradiniais rodmenimis. Poveikio dydžio skirtumų pacientams, kurie vartojo kvetiapino greito atpalaidavimo tablečių 300 mg dozę, palyginti su 600 mg doze nebuvo.

Šių dviejų tyrimų pratęsimo fazėje buvo įrodytas ilgalaikio pacientų, kurie reagavo į kvetiapino 300 mg ir 600 mg greito atpalaidavimo tabletes, gydymo veiksmingumas, palyginti su placebo, atsižvelgiant į poveikį depresijos simptomams, bet ne manijos simptomams.

Dviejų ligos pasikartojimo profilaktikos tyrimų, kurių metu buvo įvertintas pacientų, kuriems pasireiškė manijos, depresijos arba mišrios nuotaikos epizodai, gydymas kvetiapinu kartu su nuotaikos stabilizuojamaisiais vaistinėmis preparatais, duomenimis, kombinuotas gydymas kartu su kvetiapinu buvo pranašesnis už monoterapiją nuotaikos stabilizuojamaisiais vaistinėmis preparatais, atsižvelgiant į laikotarpį, po kurio pasikartojė bet kuris nuotaikos sutrikimo reiškinys (manija, mišrus ar depresijos). Buvo vartotos nuo 400 mg iki 800 mg kvetiapino paros dozės, padalytos į dvi dalis, kartu vartojant litį ar valproatą.

6 savaitių trukmės, atsitiktinių imčių tyrimo, lyginančio ličio ir kvetiapino pailginto atpalaidavimo tablečių derinio bei placebo ir kvetiapino pailginto atpalaidavimo tablečių derinio poveikį suaugusiems žmonėms su ūmia manija, metu vidutinio pagerėjimo skirtumas pagal YMRS (angl.

Young Mania Rating Scale) tarp ličio ir placebo grupių buvo 2,8 balai, o procentas pacientų, kuriems buvo sukeltas atsakas, skirtumas (apibrėžiamas 50 % pagerėjimu nuo pradinio lygio pagal YMRS) buvo 11 % (79 % ličio grupėje, palyginus su 68 % placebo grupėje).

Vieno ilgalaikio (iki 2 metų trukmės gydymo) tyrimo metu tirta atkryčio profilaktika pacientams, patyrusiems manijos, depresijos ar mišrių nuotaikos sutrikimų epizodų. Vartojant kvetiapiną, laikotarpis iki bet kokio nuotaikos sutrikimo reiškinių (manijos, mišraus ar depresinio) atkryčio I tipo bipoliniu sutrikimu sergantiems pacientams truko ilgiau negu vartojant placebo. Kurį nors nuotaikos reiškinių patyrė 91 (22,5 %) kvetiapino grupės, 208 (51,5 %) placebo grupės ir 95 (26,1 %) ličio grupės pacientai. Palyginus pacientų, kuriems pradinis gydymas kvetiapinu sukėlė palankų poveikį, duomenis toliau vartojus šį vaistinių preparatą ir jį pakeitus ličio preparatu nenustatyta, kad toks pakeitimas duotų papildomos naudos atkryčio profilaktikai.

Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad 2 kartus per parą vartojamas kvetiapinas yra veiksmingas nuo šizofrenijos ir manijos, nors kvetiapino farmakokinetinis pusinis periodas yra apie 7 val. Tą taip pat pagrindžia pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimo duomenys, kurie rodo, kad prie 5HT₂ ir D₂ receptorių kvetiapinas būna prisijungęs iki 12 val. Didesnių kaip 800 mg paros dozių saugumas ir veiksmingumas netirtas.

Klinikinis saugumas

Trumpalaikių placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo šizofrenija ir bipolinio sutrikimo manijos faze sirgę pacientai, metu suminis ekstrapiramidinių simptomų pasireiškimo dažnis vartojant kvetiapiną ir placebo buvo panašus (šizofrenija sergantiems pacientams 7,8 % vartojant kvetiapiną ir 8 % vartojant placebo, bipolinio sutrikimo manijos faze sergantiems pacientams atitinkamai – 11,2 % ir 11,4 %). Trumpalaikių placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo didžiuoju depresiniu sutrikimu ir bipolinio sutrikimo depresijos faze sirgę pacientai, metu ekstrapiramidinių simptomų vartojant kvetiapiną pasireiškė dažniau negu vartojant placebo.

Trumpalaikių placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo bipolinio sutrikimo depresijos faze sirgę pacientai, metu suminis ekstrapiramidinių simptomų pasireiškimo dažnis vartojant kvetiapiną buvo 8,9 %, vartojant placebo – 3,8 %. Trumpalaikių placebo kontroliuojamų monoterapijos klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo didžiuoju depresiniu sutrikimu sirgę pacientai, metu suminis ekstrapiramidinių simptomų pasireiškimo dažnis vartojant kvetiapino pailginto atpalaidavimo tabletes buvo 5,4 %, vartojant placebo – 3,2 %. Trumpalaikių placebo kontroliuojamų monoterapijos klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo didžiuoju depresiniu sutrikimu sirgę pacientai, metu suminis ekstrapiramidinių simptomų pasireiškimo dažnis vartojant kvetiapino pailginto atpalaidavimo tabletes buvo 9 %, vartojant placebo – 2,3 %. Atskirų nepageidaujamų reiškinių (pvz., akatizijos, ekstrapiramidinio sutrikimo, drebulio, diskinezijos, distonijos, neramumo, nevalingų raumenų susitraukimų, psichomotorinio hiperaktyvumo ir raumenų sąstingio) nepasireiškė daugiau kaip 4 % nė vienos grupės pacientų, sirgusių bipolinio sutrikimo depresijos faze ar didžiuoju depresiniu sutrikimu.

Trumpalaikių (3–8 savaitių) fiksuotos dozės (50–800 mg per parą) placebo kontroliuojamų tyrimų metu 50 mg kvetiapino per parą vartoję pacientai priaugo vidutiniškai 0,8 kg, vartoję 600 mg – 1,4 kg, vartoję 800 mg – mažiau, o vartoję placebo – 0,2 kg kūno masės. 7 % ar daugiau kūno masės priaugo 5,3 % 50 mg kvetiapino per parą, 15,5 % – 400 mg kvetiapino per parą (600 mg ar 800 mg kvetiapino per parą vartojusių pacientų procentas buvo mažesnis) ir 3,7 % placebo vartojusių pacientų.

6 savaitių trukmės, atsitiktinių imčių tyrimas, lyginantis ličio ir kvetiapino pailginto atpalaidavimo tablečių derinio ir placebo ir kvetiapino pailginto atpalaidavimo tablečių derinio poveikį suaugusiems žmonėms su ūmia manija, parodė, kad kvetiapino pailginto atpalaidavimo tablečių ir ličio derinys sukelia daugiau nepalankių reakcijų (63 % palyginus su 48 % kvetiapino pailginto atpalaidavimo tablečių ir placebo deriniu). Saugumo rezultatai parodė, kad dažniau pasireiškė ekstrapiramidiniai simptomai: 16,8 % ličio grupėje ir 6,6 % placebo grupėje; daugiausia tai buvo drebulys, pasireiškęs 15,6 % ličio grupėje ir 4,9 % placebo grupėje. Padidėjęs mieguistumas daugiau pasireiškė kvetiapino pailginto atpalaidavimo tablečių ir ličio derinio grupėje (12,7 %) negu kvetiapino pailginto atpalaidavimo tablečių ir placebo derinio grupėje (5,5 %). Taip pat, didesniai pacientų procentui ličio grupėje (8,0 %) gydymo pabaigoje priaugo svoris (≥ 7 %), palyginus su placebo grupe (4,7 %).

Atliekant ilgesnės trukmės atkryčio profilaktikos tyrimus, po 4–36 savaičių atviro periodo, kurio metu pacientai vartojo kvetiapiną, buvo randomizuoto gydymo nutraukimo laikotarpis, kurio metu pacientai buvo randomizuojami vartoti kvetiapiną arba placebo. Vartoti kvetiapiną randomizuotų pacientų vidutinis kūno masės prieaugis per atvirą periodą buvo 2,56 kg, iki randomizuoto periodo 48-os savaitės pabaigos jie priaugo vidutiniškai 3,22 kg (palyginus su svoriu atviro periodo pabaigoje). Vartojant placebo randomizuotų pacientų vidutinis kūno masės prieaugis per atvirą periodą buvo 2,39 kg, iki randomizuoto periodo 48-os savaitės pabaigos jie priaugo vidutiniškai 0,89 kg (palyginus su svoriu atviro periodo pabaigoje).

Atlikti placebo kontroliuojami tyrimai, kuriuose dalyvavo senyvi su demencija susijusia psichoze sergantys pacientai. Nepageidaujamų smegenų kraujagyslių reiškinių dažnis per 100 paciento metų vartojant kvetiapiną nebuvo didesnis negu vartojant placebo.

Atliekant visus trumpalaikius placebo kontroliuojamus monoterapijos tyrimus, gydymo metu neutrofilų skaičiaus nukrypimas iki $< 1,5 \times 10^9/l$ bent kartą nustatytas 1,9 % kvetiapiną ir 1,5 % placebo vartojusių pacientų, kuriems neutrofilų skaičius iki gydymo buvo $\geq 1,5 \times 10^9/l$. Nukrypimo $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ dažnis buvo toks pat (0,2 %) tiek kvetiapinu, tiek placebo gydytiems pacientams. Visų klinikinių tyrimų metu (įskaitant placebo kontroliuojamus, atvirus ir su aktyvaus gydymo su palyginamąja grupe) skaičiuojant pacientus, kurių neutrofilų kiekis iki gydymo buvo $\geq 1,5 \times 10^9/l$, neutrofilų kiekio nukrypimas iki $< 1,5 \times 10^9/l$ bent kartą nustatytas 2,9 % ir iki $< 0,5 \times 10^9/l - 0,21$ % kvetiapiną vartojusių pacientų.

Gydymas kvetiapinu buvo susijęs su nuo dozės priklausomu skydliaukės hormonų koncentracijos sumažėjimu. TSH koncentracijos pokyčio dažnis buvo 3,2 %, vartojant kvetiapiną, palyginti su 2,7 %, vartojant placebo. Atvejai, kai pakito ir T_3 ar T_4 , ir TSH koncentracijos ir toks pokytis galėjo būti kliniškai reikšmingas, šiuose tyrimuose buvo reti, o stebėti skydliaukės hormonų koncentracijų pokyčiai nebuvo susiję su klinikiniais hipotirozės simptomais. Didžiausias bendrojo ir laisvojo T_4 koncentracijų sumažėjimas pasireiškė per pirmąsias šešias gydymo kvetiapinu savaites ir ilgalaikio gydymo metu daugiau nemažėjo. Maždaug 2 iš 3 visų gydymo kvetiapinu nutraukimo atvejų poveikis bendrojo ir laisvojo T_4 koncentracijoms buvo grįžtamas ir nepriklausė nuo gydymo trukmės.

Katarakta / lęšiuko drumstis

Klinikinio tyrimo metu lyginant potencialų kataraktą sukeliantį kvetiapino (200–800 mg per parą) ir risperidono (2–8 mg per parą) poveikį šizofrenija ar šizoafektiniu sutrikimu sergantiems pacientams nustatyta, kad bent 21 mėn. kvetiapino vartojusių pacientų, kurių lęšiuko drumsties laipsnis padidėjo, dalis (4 %) nebuvo didesnė negu tiek pat laiko vartojusių risperidono (10 %).

Vaikų populiacija

Klinikinis veiksmingumas

Kvetiapino veiksmingumas ir saugumas tirtas atliekant 3 savaičių trukmės placebo kontroliuojamą sergančiųjų maniją tyrimą ($n=284$ pacientai iš JAV, amžius 10-17 metų). Apie 45% pacientų nustatyta papildoma dėmesio stokos ir hiperaktyvumo sutrikimo (ADHD) diagnozė. Be to, atliktas 6 savaičių trukmės placebo kontroliuojamas klinikinis šizofrenijos gydymo tyrimas ($n=222$ pacientai, amžius 13-17 metų). Pacientai, kuriems buvo žinoma atsako į gydymą kvetiapinu stoka, į tyrimą neįtraukti. Gydymo kvetiapinu pradinė dozė buvo 50 mg/parą, antrą dieną dozė padidinta iki 100 mg/parą; palengva dozė didinta iki numatytos dozės (manijos gydymui 400-600 mg/parą, šizofrenijos gydymui 400-800 mg/parą) po 100 mg per parą padalijus ją į dvi arba tris dalis.

Manijos tyrimo metu Young manijos vertinimo skalės (YMRS) pradinio vertinimo bendro balų vidurkio (LS vidurkio) pokytis (aktyvus minus placebo) buvo -5,21 vartojant kvetiapino 400 mg/parą dozę ir -6,56 vartojant kvetiapino 600 mg/parą dozę. Atsako dažnis (YMRS vertinimo pagerėjimas $\geq 50\%$) buvo 64% vartojant 400 mg paros dozę ir 58% vartojant 600 mg paros dozę, 37% vartojusių placebo grupėje.

Šizofrenijos klinikinio tyrimo metu teigiamo ir neigiamo sindromo skalės (PANSS) pradinio vertinimo

bendro balų vidurkio (LS vidurkio) pokytis (aktyvus minus placebo) buvo -8,16 vartojant kvetiapino 400 mg paros dozę ir -9,29 vartojant kvetiapino 800 mg/parą dozę. Nei mažos (400 mg /parą) dozės, nei didelės (800 mg/parą) dozės kvetiapino vartojimas nebuvo veiksmingesnis palyginti su placebo procentiniu santykiu vertinant atsakiusius į gydymą, kurių PANSS rodiklis palyginti su pradiniu sumažėjo $\geq 30\%$. Tiek manijos, tiek šizofrenijos tyrimų metu didelės dozės sukėlė mažesnę atsaką į gydymą.

Trečio, trumpalaikio placebo kontroliuojamo monoterapijos tyrimo su kvetiapino pailginto atpalaidavimo tabletėmis, kuriame dalyvavo bipolinio sutrikimo depresijos fazę sirgę vaikai ir paaugliai (10–17 metų), metu veiksmingumas nustatytas nebuvo.

Duomenų apie poveikio palaikymą ar atkryčio profilaktiką šios amžiaus grupės pacientams nėra.

Klinikinis saugumas

Atliekant aukščiau aprašytus trumpalaikius pediatriškus kvetiapino tyrimus, ekstrapiramidinių simptomų pasireiškė: šizofrenijos tyrimo metu – 12,9 % ir 5,3 %, bipolinio sutrikimo manijos fazės tyrimo metu – 3,6 % ir 1,1 %, o bipolinio sutrikimo depresijos fazės tyrimo metu – atitinkamai 1,1 % kvetiapino ir 0 % placebo grupės pacientų. Šizofrenijos ir bipolinio sutrikimo manijos fazės tyrimų metu $\geq 7\%$ svorio, palyginus su pradiniu, priaugo 17 % ir 2,5 %, o bipolinio sutrikimo depresijos fazės tyrimo metu – atitinkamai 13,7 % kvetiapino ir 6,8 % placebo grupės pacientų. Su savižudybe susijusių reiškinių šizofrenijos tyrimo metu patyrė 1,4 % ir 1,3 %, bipolinio sutrikimo manijos fazės tyrimo metu – 1,0 % ir 0 %, o bipolinio sutrikimo depresijos fazės tyrimo metu – atitinkamai 1,1 % kvetiapino ir 0 % placebo grupės pacientų. Pastarojo tyrimo ilgalaikės tęstinės stebėjimo fazės metu buvo dar 2 su savižudybe susiję reiškiniai 2 pacientams, iš kurių vienas tuo metu vartojo kvetiapiną.

Ilgalaikis saugumas

Papildomų saugumo duomenų gauta trumpalaikių tyrimų metu pradėtą gydymą tęsiant 26 savaitių trukmės atviro tyrimo (pacientų $n = 380$) metu skiriant 400–800 mg kvetiapino per parą. Be to, vaikams ir paaugliams dažniau negu suaugusiems nustatytas padidėjęs apetitas, ekstrapiramidinių simptomų ir padidėjusi prolaktino koncentracija serume (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Kūno masės indekso (KMI) padidėjimas, koreguotas pagal normalų ilgalaikį augimą, buvo laikomas kliniškai reikšmingu, jei sudarė bent 0,5 standartinio nuokrypio. Šį kriterijų atitiko 18,3 % pacientų, vartojusių kvetiapiną bent 26 savaites.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas kvetiapienas gerai absorbuojamas ir ekstensyviai metabolizuojamas. Kartu vartojamas maistas biologiniam kvetiapino prieinamumui reikšmingos įtakos nedaro. Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, didžiausia aktyvaus metabolito norkvetiapieno koncentracija atitinka 35 % analogiškos kvetiapino koncentracijos.

Patvirtintų dozių diapazone kvetiapino ir norkvetiapieno farmakokinetika yra tiesinė.

Pasiskirstymas

Maždaug 83 % kvetiapino būna prisijungusio prie plazmos baltymų.

Biotransformacija

Kvetiapiną ekstensyviai metabolizuoja kepenys. Pavartojus radioaktyviais izotopais žymėto kvetiapino, šlapime ir išmatose nepakitusios medžiagos būna mažiau nei 5 %.

Tyrimų *in vitro* metu nustatyta, kad CYP3A4 yra pagrindinis citochromo P450 fermentas, dalyvaujantis kvetiapino metabolizme. Norkvetiapienas susidaro ir eliminuojamas daugiausia veikiant CYP3A4.

Maždaug 73 % radioaktyvumo išsiskiria su šlapimu, 21 % – su išmatomis.

Nustatyta, kad kvetiapienas ir kai kurie jo metabolitai, įskaitant norkvetiapiną, silpnai slopina

citochromo P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ir 3A4 izofermentų aktyvumą, tačiau tik tuo atveju, kai koncentracija būna mažiausiai 5 - 50 kartų didesnė už koncentraciją, kuri būna žmogui vartojant įprastą veiksmingą paros dozę, t. y. 300 - 800 mg. Remiantis šiais *in vitro* tyrimų rezultatais, neįtikėtina, kad kvetiapienas sukels klinikai reikšmingą kitų kartu su juo vartojamų vaistinių preparatų metabolizmo, priklausomo nuo citochromo P450 izofermentų, slopinimą. Tyrimai su gyvūnais rodo, kad kvetiapienas gali aktyvinti P450 fermentus. Kita vertus, specifinių sąveikos tyrimų, kuriuose dalyvavo psichoze sergantys pacientai, metu nustatyta, kad po kvetiapino vartojimo citochromo P450 aktyvumas nepadidėja.

Eliminacija

Kvetiapino ir norkvetiapino pusiniai eliminacijos periodai yra atitinkamai maždaug 7 val. ir 12 val. Skaiciuojant dozės molinę frakciją, vidutiniškai mažiau nei 5 % laisvo kvetiapino ir aktyvaus metabolito žmogaus plazmoje norkvetiapino išskiriama su šlapimu.

Ypatingos populiacijos

Lytis

Kvetiapino farmakokinetika vyrų ir moterų organizme nesiskiria.

Senyviems pacientams

Vidutinis kvetiapino klirensas senyvų žmonių organizme yra maždaug 30–50 % mažesnis negu 18–65 metų suaugusiųjų.

Sutrikusi inkstų funkcija

Vidutinis kvetiapino plazminis klirensas sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas < 30 ml/min./1,73 m²) sergančių žmonių organizme būna maždaug 25 % mažesnis, tačiau individualus klirensas išlieka tokiose ribose, kaip sveikiems žmonėms.

Sutrikusi kepenų funkcija

Vidutinis kvetiapino plazminis klirensas kepenų funkcijos sutrikimu (stabilia alkoholine ciroze) sergančių asmenų organizme būna maždaug 25 % mažesnis. Didelė kvetiapino dalis metabolizuojama kepenyse, todėl kepenų nepakankamumu sergančių pacientų plazmoje turėtų susidaryti didesnė šio vaistinio preparato koncentracija. Jiems gali tekti koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Nustatyti 10-12 metų 9 vaikų ir 12 paauglių, kurių gydymo metu kraujyje buvo nusistovėjusi apykaitos pusiausvyra vartojant po 400 mg kvetiapino du kartus per parą, farmakokinetikos duomenys. Tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, su doze susijusi vaikų ir paauglių (10-17 metų) kvetiapino koncentracija iš esmės buvo panaši į suaugusiųjų, nors C_{max} vaikams buvo viršutiniame kiekio svyravimų, nustatytų suaugusiesiems, taške. Veikliojo metabolito norkvetiapino AUC ir C_{max} vaikų kraujyje buvo didesnė: atitinkamai apie 62 % ir 49 % vaikų (10-12 metų), 28 % ir 14% paauglių (13-17 metų) palyginti su suaugusiųjų duomenimis.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nuoseklių *in vitro* ir *in vivo* genotoksinio poveikio tyrimų metu šio poveikio požymių nenustatyta. Tyrimų su gyvūnais, kurių organizme ekspozicija buvo panaši į tą, kuri būna žmogaus organizme, metu pastebėta toliau išvardytų pokyčių, tačiau jie yra nepatvirtinti ilgalaikių klinikinių tyrimų duomenimis.

Žiurkėms nustatytas pigmento kaupimasis skydliaukėje. Pavianų rūšies beždžionėms nustatyta skydliaukės folikulinių ląstelių hipertrofija, T₃ koncentracijos kraujo plazmoje, hemoglobino koncentracijos, eritrocitų bei leukocitų kiekio kraujyje sumažėjimas. Šunims nustatyta akies lęšiuko drumstis (dėl kataraktos ar lęšiuko drumsties žr. 5.1 skyrių).

Toksinio poveikio embrionui ir vaisiui tyrimo su triušiais metu dažniau atsirado vaisiaus riešo ir čiurnos linkių. Toks poveikis pasireiškė tada, kai atsirado akivaizdus poveikis patelei, pvz., sumažėjęs kūno svorio didėjimas. Toks poveikis pastebėtas, kai ekspozicija patelės organizme buvo panaši arba

šiek tiek didesnė, palyginti su žmonėms vartojama maksimalia terapine doze. Tokių duomenų svarba žmogui nežinoma.

Poveikio žiurkių vislumui tyrimo metu nustatytas nedidelis patinų vislumo sumažėjimas, pseudovaikingumo atvejų padažnėjimas, laikotarpio, kurio metu nesiporuojama, pailgėjimas, laikotarpio iki poravimosi pailgėjimas ir vaikingumo dažnio sumažėjimas. Toks poveikis buvo susijęs su prolaktino kiekio padidėjimu ir nėra tiesiogiai svarbus žmogui, kadangi hormoninė žiurkių ir žmonių reprodukcijos kontrolė skiriasi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Povidonas K30

Mikrokristalinė celiuliozė

Kalcio-vandenilio fosfatas dihidratas

Karboksimetilkrakmolo C natrio druska

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Quetiapine Polpharma 25 mg

Hipromeliozė 6 cp (2910) (E464)

Titano dioksidas (E171)

Laktozė monohidratas

Makrogolis 3350

Triacetinas

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Quetiapine Polpharma 100 mg

Hipromeliozė 6 cp (2910) (E464)

Titano dioksidas (E171)

Laktozė monohidratas

Makrogolis 3350

Triacetinas

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Quetiapine Polpharma 200 mg ir 300 mg

Hipromeliozė 6 cp (2910) (E464)

Titano dioksidas (E171)

Laktozė monohidratas

Makrogolis 3350

Triacetinas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/ Al lizdinės plokštelės kartono dėžutėje. Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 10 tablečių.

Quetiapine Polpharma 25 mg: 30 plėvele dengtų tablečių.

Quetiapine Polpharma 100 mg: 60 arba 90 plėvele dengtų tablečių.

Quetiapine Polpharma 200 mg: 60 arba 90 plėvele dengtų tablečių.

Quetiapine Polpharma 300 mg: 60 arba 90 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Lenkija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Quetiapine Polpharma 25 mg
N30 – LT/1/10/1960/001

Quetiapine Polpharma 100 mg
N60 – LT/1/10/1960/002
N90 – LT/1/10/1960/003

Quetiapine Polpharma 200 mg
N60 – LT/1/10/1960/006
N90 – LT/1/10/1960/007

Quetiapine Polpharma 300 mg
N60 – LT/1/10/1960/008
N90 – LT/1/10/1960/009

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. balandžio mėn. 16 d.
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. liepos mėn. 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2021 m. rugpjūčio 18 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>