

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Loquen XR 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Loquen XR 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Loquen XR 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Loquen XR 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Loquen XR 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka 50 mg tableta sadrži 50 mg kvetiapina u obliku kvetiapinfumarata.
Svaka 150 mg tableta sadrži 150 mg kvetiapina u obliku kvetiapinfumarata.
Svaka 200 mg tableta sadrži 200 mg kvetiapina u obliku kvetiapinfumarata.
Svaka 300 mg tableta sadrži 300 mg kvetiapina u obliku kvetiapinfumarata.
Svaka 400 mg tableta sadrži 400 mg kvetiapina u obliku kvetiapinfumarata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

50 mg

Smeđe, bikonveksne, duguljaste filmom-obložene tablete s utisnutim "Q50" na jednoj strani.

150 mg

Bijele, bikonveksne, duguljaste filmom-obložene tablete s utisnutim "Q150" na jednoj strani.

200 mg

Žute, bikonveksne, duguljaste filmom-obložene tablete s utisnutim "Q200" na jednoj strani.

300 mg

Svijetlo žute, bikonveksne, duguljaste filmom-obložene tablete s utisnutim "Q300" na jednoj strani.

400 mg

Bijele, bikonveksne, duguljaste filmom-obložene tablete s utisnutim "Q400" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kvetiapin je indiciran za:

- liječenje shizofrenije
- liječenje bipolarnog poremećaja:
 - liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju.
 - liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju.
 - za sprječavanje ponovne pojave maničnih ili depresivnih epizoda u bolesnika s bipolarnim poremećajem koji su prethodno odgovorili na liječenje kvetiapienom.
- dodatna terapija velikih depresivnih epizoda u bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem

(*Major Depressive Disorder, MDD*) koji su imali suboptimalni odgovor na monoterapiju antidepresivima (vidjeti dio 5.1). Prije početka liječenja, kliničari moraju uzeti u obzir sigurnosni profil kvetiapina (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Za svaku indikaciju postoji drugačiji raspored doziranja. Stoga se mora osigurati da bolesnici dobiju jasnu informaciju o prikladnom doziranju za njihovo stanje.

Kvetiapin tablete se uzimaju jednom dnevno, bez hrane. Tablete se moraju progutati cijele, ne smije ih se lomiti, žvakati ili smrviti.

Odrasli:

Za liječenje shizofrenije i umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju

Kvetiapin je potrebno uzimati najmanje jedan sat prije obroka. Dnevna doza na početku liječenja iznosi 300 mg prvi dan i 600 mg drugi dan. Preporučena dnevna doza je 600 mg, a ukoliko je to klinički opravdano može se povisiti do 800 mg dnevno. Dozu je potrebno prilagoditi unutar raspona učinkovite doze od 400 do 800 mg dnevno, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti kod pojedinog bolesnika. U terapiji održavanja shizofrenije nije potrebna prilagodba doze.

Za liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju

Kvetiapin je potrebno uzimati prije spavanja. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana liječenja iznosi: 50 mg (prvi dan), 100 mg (drugi dan), 200 mg (treći dan) i 300 mg (četvrti dan). Preporučena dnevna doza je 300 mg. Tijekom kliničkih ispitivanja nije zabilježena dodatna korist u skupini koja je primala dozu od 600 mg u odnosu na skupinu koja je primala dozu od 300 mg (vidjeti dio 5.1). Pojedini bolesnici mogu imati koristi od primjene doze od 600 mg. Doze veće od 300 mg mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju bipolarnog poremećaja. Klinička ispitivanja su ukazala da se kod pojedinih bolesnika, u slučaju zabrinutosti oko podnošljivosti lijeka, može razmotriti smanjenje doze na minimum od 200 mg.

Za sprječavanje ponovne pojave epizoda bolesti u bipolarnom poremećaju

Za sprječavanje ponovne pojave maničnih, mješovitih ili depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju, u bolesnika kod koji su odgovorili na kvetiapin u akutnom liječenju bipolarnog poremećaja, potrebno je nastaviti liječenje s uzimanjem jednake doze kvetiapina prije spavanja. Doza kvetiapina se može prilagoditi u rasponu od 300 mg do 800 mg dnevno, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti kod pojedinog bolesnika. Važno je koristiti najnižu učinkovitu dozu lijeka u terapiji održavanja.

Za dodatno liječenje velikih depresivnih epizoda u velikom depresivnom poremećaju:

Kvetiapin je potrebno uzeti prije spavanja. Dnevna doza na početku terapije je 50 mg prvi i drugi dan, i 150 mg treći i četvrti dan. Antidepresivni učinak je opažen pri 150 i 300 mg/dan u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima kao dodatna terapija (sa amitriptilinom, bupropionom, citalopramom, duloksetinom, escitalopramom, fluoksetinom, paroksetinom, sertralinom i venlafaksinom – vidjeti dio 5.1), i pri 50 mg/dan u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima kao monoterapija. Postoji povećan rizik od štetnih događaja pri višim dozama. Stoga kliničari trebaju koristiti za liječenje najnižu učinkovitu dozu, počevši od 50 mg/dan. Potreba za povećanjem doze sa 150 na 300 mg/dan treba se temeljiti prema procjeni pojedinog bolesnika.

Prebacivanje s kvetiapin tableta s trenutnim oslobađanjem :

Radi praktičnijeg doziranja, bolesnike koji se trenutno liječe podijeljenim dozama kvetiapin tableta s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari (engl. *immediate-release*) može se prebaciti na Loquen XR, primijenjen u ekvivalentnoj ukupnoj jednokratnoj dnevnoj dozi. Pri tome može biti potrebna individualna prilagodba doze.

Starije osobe:

Kao i pri primjeni drugih antipsihotika i antidepresiva, starijim bolesnicima kvetiapin se mora davati s oprezom, naročito u početnom razdoblju doziranja. Brzina titriranja doze kvetiapina možda će trebati biti sporija, a dnevna terapijska doza niža od one koja se primjenjuje kod mladih bolesnika. Srednja vrijednost plazmatskog klirensa kvetiapina u starijih bolesnika smanjena je za 30-50% u usporedbi s mladim

bolesnicima. U starijih bolesnika mora se započeti dozom od 50 mg dnevno. Doza se može povećavati za 50 mg dnevno do postizanja učinkovite doze, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti kod pojedinog bolesnika.

Kod starijih bolesnika sa velikim depresivnim epizodama u velikom depresivnom poremećaju, doziranje je potrebno započeti sa 50 mg/dan prvi, drugi i treći dan, povećavajući dozu na 100 mg/dan četvrti dan te na 150 mg/dan osmi dan. Mora se koristiti najniža učinkovita doza, počevši od 50 mg/dan. S obzirom na procjenu pojedinog bolesnika, ukoliko je potrebno povećanje doze na 300 mg/dan, to se ne smije učiniti prije 22. dana liječenja.

Kod starijih bolesnika sa velikim depresivnim epizodama u velikom depresivnom poremećaju, doziranje je potrebno započeti sa 50 mg/dan prvi, drugi i treći dan, povećavajući dozu na 100 mg/dan četvrti dan te na 150 mg/dan osmi dan. Mora se koristiti najniža učinkovita doza, počevši od 50 mg/dan. S obzirom na procjenu pojedinog bolesnika, ukoliko je potrebno povećanje doze na 300 mg/dan, to se ne smije učiniti prije 22. dana liječenja.

Djelotvornost i sigurnost nije procijenjena u bolesnika starijih od 65 godina koji pate od depresivnih epizoda u okviru bipolarnog poremećaja.

Pedijatrijska populacija:

Ne preporuča se primjena kvetiapina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka koji bi poduprli primjenu u toj dobnoj skupini. Podaci dostupni iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja su prikazani u dijelovima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Oštećenje funkcije bubrega:

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre:

Kvetiapin se opsežno metabolizira u jetri te se stoga kvetiapin mora s oprezom davati bolesnicima s poznatim oštećenjem funkcije jetre, naročito tijekom početnog razdoblja doziranja. U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, liječenje se mora započeti dozom od 50 mg dnevno. Doza se potom može povećavati za po 50 mg dnevno do postizanja učinkovite doze, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti kod pojedinog bolesnika.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je istodobna primjena s inhibitorima citokrom P450 3A4, kao što su inhibitori HIV-proteaze, azolni antimikotici, eritromicin, klaritromicin i nefazodon (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Budući da kvetiapin ima nekoliko indikacija, sigurnosni profil lijeka mora se razmotriti uzimajući u obzir dijagnozu pojedinog bolesnika i dozu koja se primjenjuje.

Dugoročna djelotvornost i sigurnost primjene, kao dodatne terapije, u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem nije procijenjena, ali je procijenjena dugoročna djelotvornost i sigurnost primjene kao monoterapije u odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija:

Ne preporučuje se primjena kvetiapina kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka koji bi poduprli primjenu u toj dobnoj skupini. Klinička ispitivanja s kvetiapihom dodatno su pokazala, uz poznati sigurnosni profil lijeka u odraslih (vidjeti dio 4.8), da se određeni štetni događaji pojavljuju s većom učestalošću u djece i adolescenata nego u odraslih (povećani apetit, porast serumskog prolaktina, povraćanje, rinitis i sinkopa) ili mogu imati drugačije implikacije u djece i adolescenata

(ekstrapiramidni simptomi i razdražljivost), a zabilježen je i jedan koji prethodno nije primijećen u ispitivanjima u odraslih (povišenje krvnog tlaka). Primijećene su i promjene u vrijednostima dobivenim testovima funkcije štitne žlijezde u djece i adolescenata.

Nadalje, sigurnost dugotrajnog liječenja kvetiapiinom i njegov utjecaj na rast i razvoj nisu ispitivani dulje od 26 tjedana. Učinak dugotrajnog liječenja na kognitivni i bihevioralni razvoj nije poznat.

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u kojima su sudjelovala djeca i adolescenti, kvetiapin je bio povezan s povećanom incidencijom ekstrapiramidnih simptoma u usporedbi s placebom u bolesnika liječenih zbog shizofrenije, bipolarne manije i bipolarne depresije (vidjeti dio 4.8).

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje:

Depresija je povezana s povećanim rizikom od pojave suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaja povezanih sa suicidom). Rizik je prisutan sve dok se ne postigne značajna remisija. Obzirom da se poboljšanje ne mora javiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili duže, bolesnike se mora pomno nadzirati sve dok ne dođe do takvog poboljšanja. Općenito, kliničko iskustvo je pokazalo da se rizik od suicida može povećati u ranim fazama oporavka.

Dodatno, liječnik mora razmotriti mogući rizik od događaja povezanih sa suicidom nakon naglog prekida liječenja kvetiapiinom, zbog poznatih faktora rizika bolesti koja se liječi.

Druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje kvetiapin mogu također biti povezana s povećanim rizikom od događaja povezanih sa suicidom. Dodatno, ova stanja mogu biti komorbiditet uz velike depresivne epizode. Pri liječenju bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima moraju se, stoga, poduzeti iste mjere opreza kao kod liječenja bolesnika s velikim depresivnim epizodama.

Poznato je da su bolesnici s anamnezom događaja povezanih sa suicidom, ili oni koji prije početka liječenja pokazuju značajni stupanj suicidalnih misli izloženi većem riziku od suicidalnih misli ili pokušaja suicida te ih se mora pomno nadzirati tijekom liječenja. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima je pokazala povećani rizik od suicidalnog ponašanja pri uzimanju antidepresiva u usporedbi s placebom u bolesnika mlađih od 25 godina.

Bolesnici, naročito oni izloženi visokom riziku moraju se uz terapiju lijekovima pomno nadzirati, naročito u ranom liječenju i nakon promjena doze. Bolesnike (i njihove skrbnike) se mora upozoriti da je potrebno pratiti bilo kakvo kliničko pogoršanje, suicidalno ponašanje ili misli i neobične promjene ponašanja te da odmah potraže liječnički savjet ukoliko su ovi simptomi prisutni.

U kratkoročnim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnika s velikim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju primijećen je povećani rizik od događaja povezanih sa suicidom u mlađih odraslih bolesnika (mlađi od 25 godina) koji su uzimali kvetiapin u usporedbi s onima liječenim placebom (3,0% u odnosu na 0%). U kliničkim ispitivanjima bolesnika s velikim depresivnim poremećajem incidencija događaja povezanih sa suicidom u mlađih, odraslih bolesnika (mlađi od 25 godina) bila je 2,1% (3/144) za kvetiapin i 1,3% (1/75) za placebo.

Metabolički rizik:

S obzirom na rizik od pogoršanja metaboličkog profila primijećenog u kliničkim ispitivanjima, koje uključuje promjene tjelesne težine, glukoze u krvi (vidjeti odlomak o hiperglikemiji) i lipida, potrebno je ocijeniti metaboličke parametre bolesnika pri uvođenju liječenja, a promjene tih parametara treba redovito kontrolirati tijekom liječenja. Pogoršanje navedenih parametara treba zbrinjavati sukladno kliničkoj praksi (vidjeti i dio 4.8).

Ekstrapiramidni simptomi:

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima odraslih bolesnika kvetiapin je povezan s povećanom incidencijom ekstrapiramidnih simptoma (EPS) u usporedbi s placebom u bolesnika liječenih od velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju i u velikom depresivnom poremećaju (vidjeti dio 4.8 i 5.1).

Upotreba kvetiapina povezuje se s razvojem akatizije, koju karakterizira nemir uz subjektivni osjećaj neugode ili uznemirenosti i potreba za kretanjem koje često prati nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja. Ovo će se najvjerojatnije pojaviti u prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika kod kojih se pojave ovi simptomi povećanje doze može biti štetno.

Tardivna diskinezija:

Pojave li se znakovi i simptomi tardivne diskinezije, mora se razmotriti smanjenje doze ili prekid uzimanja kvetiapina. Simptomi tardivne diskinezije mogu se pogoršati ili čak pojaviti nakon prestanka terapije (vidjeti dio 4.8).

Somnolencija i omaglica:

Liječenje kvetiapienom je povezano sa somnolencijom i povezanim simptomima, kao što je sedacija (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima u kojima je kvetiapin primjenjivan za liječenje bolesnika koji boluju od bipolarnе depresije i velikog depresivnog poremećaja, ovi simptomi su obično nastupili unutar prva tri dana liječenja i pretežno su bili blagog do umjerenog intenziteta. Bolesnicima koji osjete somnolenciju jačeg intenziteta može biti potreban češći nadzor tijekom minimalno 2 tjedna od nastupa somnolencije ili dok se simptomi ne poboljšaju. Kod takvih bolesnika će možda biti potrebno razmotriti prekid terapije.

Ortostatska hipotenzija:

Liječenje kvetiapienom je povezano s ortostatskom hipotenzijom i, posljedično, omaglicom (vidjeti dio 4.8) koja se, poput somnolencije, obično pojavljuje tijekom početnog razdoblja titracije doze. Ovo može povećati učestalost pojave ozljeda uslijed nezgoda (padovi), osobito kod starije populacije. Stoga se bolesnicima mora savjetovati oprez dok ne budu upoznati s mogućim učincima lijeka.

Kvetiapin se mora davati s oprezom bolesnicima za koje je poznato da imaju kardiovaskularne bolesti, cerebrovaskularne bolesti ili ostala stanja koja predisponiraju hipotenziji. Ako dođe do ortostatske hipotenzije, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili postupnije titriranje doze, osobito u bolesnika s podležecom kardiovaskularnom bolešću.

Sindrom apneje u snu:

Sindrom apneje u snu prijavljen je u bolesnika koji uzimaju kvetiapin. U bolesnika koji istodobno uzimaju depresore središnjeg živčanog sustava i koji imaju povijest ili su pod rizikom od apneje u snu, poput osoba s prekomjernom tjelesnom težinom/gojaznih osoba ili muškaraca, kvetiapin se treba uzimati s oprezom.

Napadaji:

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije uočena razlika u incidenciji napadaja između bolesnika koji su uzimali kvetiapin i onih koji su primali placebo. Nema dostupnih podataka o incidenciji napadaja kod bolesnika s anamnezom takvih poremećaja. Kao i kad je riječ o ostalim antipsihoticima, preporuča se oprez u liječenju bolesnika s anamnezom napadaja (vidjeti dio 4.8).

Neuroleptički maligni sindrom:

Neuroleptički maligni sindrom povezan je s uzimanjem antipsihotika, uključujući i kvetiapin (vidjeti dio 4.8). Klinički znaci obuhvaćaju: hipertermiju, promijenjen mentalni status, ukočenost mišića, nestabilnost autonomnog sustava i povišenu kreatin-fosfokinazu. Pri pojavi tih znakova mora se prekinuti liječenje kvetiapienom i primijeniti odgovarajuće medicinsko liječenje.

Teška neutropenija i agranulocitoza:

U kliničkim ispitivanjima kvetiapina prijavljena je teška neutropenija (broj neutrofila $<0,5 \times 10^9 /L$). U većini se slučajeva teška neutropenija javljala unutar nekoliko mjeseci od početka liječenja kvetiapienom. Nije bilo vidljive povezanosti s primijenjenom dozom kvetiapina. Tijekom primjene nakon stavljanja lijeka u promet, neki slučajevi su bili fatalni. Mogući faktori rizika za pojavu neutropenije su postojeći niži broj bijelih krvnih stanica (leukocita), kao i neutropenija uzrokovana lijekovima u anamnezi bolesnika. Ipak, bilo je slučajeva pojave kod bolesnika bez prethodno postojećih faktora rizika. Primjena kvetiapina mora se prekinuti kod bolesnika s brojem neutrofila $<1,0 \times 10^9 /L$. Bolesnike se mora promatrati kako bi se uočili

znakovi i simptomi infekcije, te kontrolirati broj neutrofila (dok ne premaše broj od $1,5 \times 10^9/L$) (vidjeti dio 5.1).

Na neutropeniju je potrebno posumnjati u bolesnika koji imaju infekciju ili vrućicu, osobito u odsutnosti očitih predisponirajućih faktora, te ju je potrebno liječiti kako je klinički prikladno.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah prijave pojavu znakova/simptoma koji odgovaraju agranulocitozi ili infekciji (npr. vrućicu, slabost, letargiju ili grlobolju) u bilo kojem trenutku tijekom terapije kvetiapienom. U tih bolesnika treba odmah provjeriti broj bijelih krvnih stanica i apsolutan broj neutrofila, osobito ako ne postoje predisponirajući faktori.

Antikolinergički (muskarinski) učinci:

Norkvetiapien, aktivni metabolit kvetiapina, ima umjeren do jak afinitet za nekoliko podvrsta muskarinskih receptora. To doprinosi razvoju nuspojava koje su posljedica antikolinergičkih učinaka kada se kvetiapien uzima u preporučenim dozama, kada se uzima istodobno s drugim lijekovima koji imaju antikolinergičke učinke i u slučaju predoziranja. Kvetiapien treba uzimati s oprezom u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove s antikolinergičkim (muskarinskim) učincima. Kvetiapien treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s trenutnom dijagnozom ili prijašnjom poviješću bolesti zadržavanja urina, klinički značajne hipertrofije prostate, opstrukcije crijeva ili povezanih stanja, povećanog intraokularnog tlaka ili glaukoma uskog kuta (vidjeti dijelove 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

Interakcije:

Vidjeti i dio 4.5.

Istodobna primjena kvetiapina sa snažnim induktorima jetrenih enzima, kao što su karbamazepin ili fenitoin, znatno smanjuje koncentraciju kvetiapina u plazmi, što može utjecati na djelotvornost liječenja kvetiapienom. Kod bolesnika koji se već liječe induktorima jetrenih enzima, liječenje kvetiapienom smije se započeti samo onda ako liječnik smatra da koristi kvetiapina premašuju rizike prekida terapije induktorom jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postupno, te ako je neophodno, zamjeni s ne-induktorom (npr. natrijev valproat).

Tjelesna težina:

Povećanje tjelesne težine je prijavljeno kod bolesnika liječenih kvetiapienom i mora se nadzirati te poduzeti prikladne kliničke mjere, u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Hiperglikemija:

Hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa povremeno praćena ketoacidozom ili komom su rijetko prijavljivani, uključujući i neke fatalne slučajeve (vidjeti dio 4.8). U nekim slučajevima je prijavljeno prethodno povećanje tjelesne težine, što može biti predisponirajući faktor. Preporuča se odgovarajuće kliničko praćenje u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika. Bolesnike liječene sa bilo kojim antipsihotikom uključujući kvetiapien, mora se promatrati zbog pojave znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike sa šećernom bolešću ili sa rizičnim faktorima za šećernu bolest mora se redovito pratiti zbog pogoršanja kontrole glukoze. Tjelesna težina mora se redovito kontrolirati.

Lipidi:

U kliničkim ispitivanjima kvetiapina primijećen je porast razine triglicerida, LDL-a i ukupnog kolesterola, te smanjenje razine HDL-kolesterola (vidjeti dio 4.8). Promjene u razini lipida potrebno je liječiti u skladu s kliničkom praksom.

QT prolongacija:

U kliničkim ispitivanjima kao i tijekom terapijske primjene lijeka sukladno napucima koji se nalaze u Sažetku opisa svojstava lijeka, liječenje kvetiapienom nije dovedeno u vezu s trajnim produženjem apsolutnog QT intervala. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je produljenje QT intervala tijekom primjene kvetiapina u terapijskim dozama (vidjeti dio 4.8) i prilikom predoziranja (vidjeti

dio 4.9). Kao i prilikom primjene drugih antipsihotika, nužan je oprez pri propisivanju kvetiapina u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima ili bolesnicima u čijoj obiteljskoj anamnezi postoji podatak o produljenju QT intervala. Također je nužan oprez pri propisivanju kvetiapina s lijekovima za koje je poznato da produžuju QT interval te pri istodobnoj primjeni neuroleptika, naročito u starijih, u bolesnika s: kongenitalnim sindromom produljenog QT intervala, kongestivnim srčanim zatajenjem, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom (vidjeti dio 4.5).

Kardiomiopatija i miokarditis:

U kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su kardiomiopatija i miokarditis; međutim, nije utvrđena njihova uzročna povezanost s kvetiapienom. U bolesnika u kojih se sumnja na kardiomiopatiju ili miokarditis treba ponovno procijeniti liječenje kvetiapienom.

Reakcije ustezanja:

Akutni simptomi ustezanja koji uključuju nesanicu, mučninu, glavobolju, proljev, povraćanje, omaglicu i razdražljivost, opisani su nakon naglog prekida uzimanja kvetiapina. Stoga se preporučuje postupno prekidanje uzimanja lijeka tijekom perioda od najmanje jednog do dva tjedna (vidjeti dio 4.8).

Stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom:

Kvetiapin nije odobren za liječenje psihoze povezane s demencijom.

Približno trostruko povećanje rizika od nastanka cerebrovaskularnih štetnih događaja zabilježeno je u placebom kontroliranim randomiziranim ispitivanjima u populaciji oboljeloj od demencije, uz neke atipične antipsihotike. Mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat. Povećanje rizika ne može se isključiti za druge antipsihotike ili druge populacije bolesnika. Kvetiapin se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s rizičnim faktorima za razvoj moždanog udara.

U meta-analizi atipičnih antipsihotika, zabilježen je povećani rizik od smrti kod starijih bolesnika oboljelih od psihoze povezane s demencijom u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je uzimala placebo. U dva desetotjedna ispitivanja s kvetiapienom u kojem je placebo korišten kao kontrola, u istoj populaciji bolesnika (n=710; prosječna starost: 83 godine, raspon: 56-99 godina), incidencija smrtnih ishoda u skupini bolesnika koji su uzimali kvetiapin iznosila je 5,5% u usporedbi s 3,2% u skupini koja je primala placebo. U ovim ispitivanjima bolesnici su umrli od različitih uzroka koji su bili u skladu s očekivanjima za tu populaciju. Ovi podaci ne potvrđuju povezanost između primjene kvetiapina i smrtnosti kod starijih bolesnika s demencijom.

Disfagija:

Disfagija (vidjeti dio 4.8) je zabilježena tijekom liječenja kvetiapienom. Kvetiapin se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj *aspiracijske upale pluća*.

Konstipacija i opstrukcija crijeva:

Konstipacija predstavlja faktor rizika za opstrukciju crijeva. Konstipacija i opstrukcija crijeva prijavljene su kod primjene kvetiapina (vidjeti dio 4.8). To uključuje i prijave smrtnih slučajeva u bolesnika izloženih povećanom riziku za opstrukciju crijeva, uključujući one koji istodobno primaju više lijekova koji smanjuju pokretljivost crijeva i/ili one koji možda ne prijavljuju simptome konstipacije. Bolesnike s opstrukcijom crijeva/ileusom treba zbrinjavati pomnim nadziranjem i hitnim liječenjem.

Venska tromboembolija (VTE):

Tijekom primjene antipsihotika zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Kod bolesnika koji se liječe antipsihoticima često su prisutni stečeni faktori rizika za nastanak VTE. Stoga se moraju prepoznati svi mogući faktori rizika za nastanak VTE prije i tijekom liječenja kvetiapienom te poduzeti preventivne mjere.

Pankreatitis:

Pankreatitis je bio prijavljen u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet. U prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, iako nisu svi slučajevi bili povezani s faktorima rizika, mnogi bolesnici su

imali faktore za koje se zna da su povezani s pankreatitisom, kao što su povišeni trigliceridi (vidjeti dio 4.4), žučni kamenci, i konzumacija alkohola.

Dodatne informacije:

Ograničeni su podaci o primjeni kvetiapina u kombinaciji s divalproeksom ili litijem u akutnom liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda. Ipak, kombinirana primjena se dobro podnosila (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Podaci su pokazali aditivni učinak kombinacije u trećem tjednu liječenja.

Pogrešna uporaba i zlouporaba lijeka

Prijavljeni su slučajevi pogrešne uporabe i zlouporabe lijeka. Potreban je oprez kod propisivanja kvetiapina bolesnicima s anamnezom zlouporabe alkohola ili lijekova.

Pomoćne tvari

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da kvetiapin prvenstveno djeluje na središnji živčani sustav, kvetiapin se mora s oprezom uzimati u kombinaciji s ostalim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav, kao i s alkoholom.

Potreban je oprez kod liječenja bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji imaju antikolinergičke (muskarinske) učinke (vidjeti dio 4.4).

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je enzim koji je prvenstveno odgovoran za metaboliziranje kvetiapina posredovano citokromom P450. U ispitivanju interakcija provedenom na skupini zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena kvetiapina (u dozi od 25 mg) s ketokonazolom, inhibitorom CYP3A4, uzrokovala je peterostruko do osmostruko povećanje površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme za kvetiapin (AUC; od engl. *Area Under Curve*). Na osnovi toga, kontraindicirana je istodobna uporaba kvetiapina s CYP3A4 inhibitorima. Također se ne preporuča konzumiranje soka od grejpa tijekom liječenja kvetiapienom.

U ispitivanju na bolesnicima s ciljem procjene farmakokinetike kvetiapina, primjenjenog u višekratnim dozama prije i za trajanja liječenja karbamazepinom (poznatim induktorom jetrenih enzima), istodobna primjena karbamazepina značajno je povećala klirens kvetiapina. Ovo povećanje klirensa smanjilo je sustavnu izloženost kvetiapinu (određenu preko AUC-a) i to na prosječno 13% izloženosti tijekom primjene samog kvetiapina; premda je kod nekih bolesnika ovaj učinak bio još izraženiji. Kao posljedica te interakcije, može doći do smanjenja koncentracije kvetiapina u plazmi, što može utjecati na djelotvornost liječenja kvetiapienom. Istodobnim uzimanjem kvetiapina i fenitoina (drugog induktora mikrosomskih enzima) značajno se povećao klirens kvetiapina za približno 450%. U bolesnika koji uzimaju induktore jetrenih enzima, liječenje kvetiapienom smije se započeti samo ako liječnik smatra da koristi od primjene kvetiapina premašuju rizike od prekida terapije induktorom jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postepeno, te ako je neophodno, zamjeni s lijekom koji nije induktor (npr. natrijev valproat) (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetika kvetiapina nije se znatnije promijenila kad se uzimao istodobno s antidepresivom imipraminom (poznati inhibitor CYP2D6) ili fluoksetinom (poznati inhibitor CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetika kvetiapina nije se znatnije promijenila kad se uzimao istodobno s antipsihoticima risperidonom ili haloperidolom. Istodobna uporaba kvetiapina i tioridazina povećala je, međutim, klirens kvetiapina za približno 70%.

Farmakokinetika kvetiapina nije se promijenila nakon istodobne primjene s cimetidinom.

Farmakokinetika litija nije se promijenila kad se davao istodobno s kvetiapienom.

U šestotjednom randomiziranom ispitivanju u kojem se uspoređivala primjena litija i kvetiapina s produljenim oslobađanjem naspram placeba i kvetiapina s produljenim oslobađanjem u odraslih bolesnika s akutnom manijom, opažena je veća incidencija ekstrapiramidnih događaja (osobito tremora), somnolencije i povećanja tjelesne težine u skupini kojoj je dodavan litij u odnosu na skupinu kojoj je dodavan placebo (vidjeti dio 5.1).

Farmakokinetika natrijeva valproata i kvetiapina nije se izmijenila u klinički značajnome opsegu kad su se istodobno primjenjivali. Retrospektivna studija kod djece i adolescenata koji su primali valproat, kvetiapin ili oba lijeka, pokazala je veću incidenciju leukopenije i neutropenije u skupini koja je primala kombinaciju tih lijekova u odnosu na monoterapijske skupine.

Osnovna ispitivanja interakcija s često korištenim kardiovaskularnim lijekovima nisu provedena.

Oprez je nužan kada se kvetiapin primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da uzrokuju neravnotežu elektrolita ili produljenje QT intervala.

Prijavljeni su lažno pozitivni rezultati u enzimskim imunotestovima na metadon i tricikličke antidepresive kod bolesnika koji su uzimali kvetiapin. Preporučuje se potvrda upitnih rezultata probirnih imunotestova prikladnom kromatografskom tehnikom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Prvo tromjesečje

Umjerena količina objavljenih podataka o izloženim trudnoćama (tj. između 300 i 1000 ishoda trudnoće), uključujući pojedinačne prijave i neka opservacijska ispitivanja, ne ukazuju na povećan rizik od malformacija uzrokovanih liječenjem. Međutim, na temelju svih dostupnih podataka ne može se donijeti konačan zaključak. Istraživanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se kvetiapin u trudnoći smije primjenjivati samo ako koristi liječenja opravdavaju moguće rizike.

Treće tromjesečje

Kod novorođenčadi izložene antipsihoticima (uključujući i kvetiapin) tijekom trećeg trimestra trudnoće postoji rizik od nuspojava uključujući ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja koji mogu varirati u težini i trajanju nakon poroda. Prijavljeni su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distres, ili poremećaj hranjenja. Stoga se novorođenčad mora pomno nadzirati.

Dojenje

Na temelju vrlo ograničenih podataka iz objavljenih izvješća o izlučivanju kvetiapina u majčino mlijeko, čini se da je izlučivanje kvetiapina nakon primjene terapijskih doza nedosljedno. Zbog nedostatka robusnih podataka, odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili terapija kvetiapienom treba donijeti uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i koristi liječenja za ženu.

Plodnost

Učinci kvetiapina na plodnost ljudi nisu ocijenjeni. U štakora su primijećeni učinci povezani s povećanim razinama prolaktina, ali oni nemaju izravnog značaja za ljude (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Obzirom na primarni učinak kvetiapina na središnji živčani sustav, kvetiapin može ometati aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu pozornost. Stoga se bolesnicima ne savjetuje upravljanje vozilima ili rad sa strojevima, prije nego što se ustanovi individualna podložnost lijeku.

4.8 Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave koje izaziva kvetiapin ($\geq 10\%$) su: somnolencija, omaglica, glavobolja, suha usta, simptomi ustezanja (prekida primjene lijeka), porast razine triglicerida u serumu, porast razine

ukupnog kolesterola (pretežno LDL kolesterola), smanjenje razine HDL kolesterola, povećanje tjelesne težine, smanjenje razine hemoglobina i ekstrapiramidni simptomi.

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) zabilježeni su vezano uz liječenje kvetiapiinom.

Incidencija nuspojava, povezanih s liječenjem kvetiapiinom, navedena je u sljedećoj tablici (Tablica 1) u obliku koji je preporučila radna skupina *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS III Working Group) godine 1995.

Tablica 1.: Nuspojave povezane s liječenjem kvetiapiinom

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: vrlo često (>1/10), često (>1/100 i <1/10), manje često (>1/1 000 i <1/100), rijetko (>1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (<1/ 10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)..

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	smanjena razina hemoglobina ²²	leukopenija ^{1, 28} , smanjen broj neutrofila, povećana razina eozinofila ²⁷	neutropenija ¹ , trombocitopenija, anemija, smanjen broj trombocita ¹³	agranulocitoza ²⁶		
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			preosjetljivost (uključujući alergijske kožne reakcije)		anafilaktička reakcija ⁵	
<i>Endokrini poremećaji</i>		hiperprolaktin ¹⁵ emija, smanjenja razine ukupnog T ₄ ²⁴ , smanjenja razine slobodnog T ₄ ²⁴ , smanjenja razine ukupnog T ₃ ²⁴ , povećanja razine TSH ²⁴	smanjenja razine slobodnog T ₃ ²⁴ , hipotireoza ²¹		neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	povećanja razine triglicerida u serumu ^{10, 30}	pojačan apetit, povećanje razine	hiponatrijemija ¹⁹ , šećerna bolest ^{1, 5} egzacerbacija	metabolički sindrom ²⁹		

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
	povećanja razine ukupnog kolesterola (prvenstveno LDL ^{11, 30} kolesterola) ^{11, 30} smanjenja razine HDL kolesterola ^{17, 30} , povećanje tjelesne težine ^{8, 30}	glukoze u krvi do hiperglikemij ^{6, 30} s kih razina ³⁰	postojeće šećerne bolesti			
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		neuobičajeni snovi i noćne more, suicidalne misli i suicidalno ponašanje ²⁰		somnambulizam i srodne reakcije poput govora u snu i poremećaja prehrane povezanog sa spavanjem		
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	omaglica ^{4, 16} , ^{2, 16} somnolencija ¹⁶ , glavobolja, ekstrapiramidn ^{1, 21} i simptomi ^{1, 21}	dizartrijska	napadaj ¹ , sindrom nemirnih nogu, tardivna diskinezija ^{1, 5} , ^{4, 16} sinkopa			
<i>Srčani poremećaji</i>		tahikardija ⁴ , ²³ palpitacije	produljenje QT intervala ^{1, 12, 18} bradikardija ³²			
<i>Poremećaji oka</i>		zamagljen vid				
<i>Krvožilni poremećaji</i>		ortostatska hipotenzija ^{4, 16}		venska tromboembolija ¹		
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>		dispneja ²³	rinitis			
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	suha usta	konstipacija, dispepsija, ²⁵ povraćanje	disfagija ⁷	pankreatitis ¹ , opstrukcija crijeva/ileus		

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		povećanja razine alanin aminotransferaze (ALT) u serumu ³ povećanja razine gama-GT ³	povećanja razine aspartat aminotransferaze (AST) u serumu ³	žutica ⁵ , hepatitis		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>					angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>					rabdomioliza	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>			retencija mokraće			
<i>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</i>						sindrom ustezanja kod novorođenčadi ³ ₁
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>			seksualna disfunkcija	prijapizam, galaktoreja, oticanje dojki, menstrualni poremećaj		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	simptomi ustezanja (prekida primjene ^{1,9} lijeka)	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		neuroleptički maligni sindrom ¹ , hipotermija		
<i>Pretrage</i>				povećanja razine kreatin fosfokinaze u krvi ¹⁴		

- (1) Vidjeti dio 4.4.
- (2) Do pojave somnolencije obično dolazi tijekom prva dva tjedna uzimanja lijeka i općenito prolazi tijekom daljnjeg uzimanja kvetiapina.
- (3) Asimptomatske povećane vrijednosti (pomak sa normalnih na $>3 \times \text{ULN}$ u bilo kojem trenutku) serumskih transaminaza (ALT, AST) ili gama-GT primijećene su u nekih bolesnika koji su uzimali kvetiapin. Ta su povećanja obično reverzibilna tijekom daljnjeg uzimanja kvetiapina.
- (4) Kao što je slučaj i s ostalim antipsihoticima koji blokiraju aktivnost alfa 1 adrenergičnih receptora, kvetiapin može često izazvati ortostatsku hipotenziju, povezanu s omaglicom, tahikardijom te u nekih bolesnika, sa sinkopom, posebice tijekom razdoblja početne titracije doze lijeka (vidjeti dio 4.4).
- (5) Izračun učestalosti ovih nuspojava je temeljen samo na osnovu podataka iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet za formulaciju tableta kvetiapina s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari.
- (6) Barem jednom izmjerena vrijednost glukoze u krvi natašte $\geq 126 \text{ mg/dL}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/L}$), ili barem jednom izmjerena vrijednost glukoze u krvi nakon uzimanja obroka $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/L}$).
- (7) Povećanje stope disfagije uzrokovane kvetiapienom u odnosu na placebo je primijećeno samo u kliničkim ispitivanjima u liječenju bipolarnе depresije.
- (8) Temeljeno na $> 7\%$ povećanju tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost. Pojavljuje se naročito u prvim tjednima liječenja u odraslih.
- (9) U akutnim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su procjenjivala simptome koji nastaju nakon prekidanja monoterapije kvetiapienom, najčešće su opaženi sljedeći simptomi ustezanja: nesanica, mučnina, glavobolja, proljev, povraćanje, omaglica i razdražljivost. Incidencija ovih reakcija je značajno smanjena tjedan dana nakon prestanka uzimanja lijeka.
- (10) Barem jednom izmjerena vrijednost triglicerida $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/L}$) (bolesnici ≥ 18 godina starosti) ili $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/L}$) (bolesnici < 18 godina starosti).
- (11) Barem jednom izmjerena vrijednost kolesterola $\geq 240 \text{ mg/dL}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/L}$) (bolesnici ≥ 18 godina starosti) ili $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ($\geq 5,172 \text{ mmol/L}$) (bolesnici < 18 godina starosti). Povećanje LDL kolesterola od $\geq 30 \text{ mg/dL}$ ($\geq 0,769 \text{ mmol/L}$) bilo je vrlo često zabilježeno. Srednja vrijednost promjene među bolesnicima koji su imali ovo povećanje je bila $41,7 \text{ mg/dL}$ ($\geq 1,07 \text{ mmol/L}$).
- (12) Vidjeti tekst niže.
- (13) Barem jednom izmjerena vrijednost trombocita $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$
- (14) Temeljeno na prijavama štetnog događaja porasta kreatin fosfokinaze u krvi u kliničkim ispitivanjima, a koji nisu povezani s neuroleptičkim malignim sindromom.
- (15) Razina prolaktina (bolesnici > 18 godina) u bilo kojem trenutku: $> 20 \mu\text{g/L}$ ($> 869,56 \text{ pmol/L}$) muškarci; $> 30 \mu\text{g/L}$ ($> 1304,34 \text{ pmol/L}$) žene.
- (16) Može uzrokovati padove.
- (17) HDL kolesterol u bilo kojem trenutku: $< 40 \text{ mg/dL}$ ($1,025 \text{ mmol/L}$) muškarci; $< 50 \text{ mg/dL}$ ($1,282 \text{ mmol/L}$) žene
- (18) Incidencija bolesnika koji imaju QT pomak od < 450 milisekundi do ≥ 450 milisekundi s povećanjem od ≥ 30 milisekundi. U placebo kontroliranim ispitivanjima s kvetiapienom srednja vrijednost promjene i incidencija bolesnika koji imaju klinički značajan pomak je slična između kvetiapina i placeba.
- (19) Barem jednom izmjeren pomak sa $>132 \text{ mmol/L}$ na $\leq 132 \text{ mmol/L}$.
- (20) Slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja su prijavljeni za vrijeme terapije kvetiapienom ili ubrzo nakon prestanka liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).
- (21) Vidjeti dio 5.1
- (22) Sniženje razine hemoglobina na $\leq 13 \text{ g/dL}$ ($8,07 \text{ mmol/L}$) za muškarce, te na $\leq 12 \text{ g/dL}$ ($7,45 \text{ mmol/L}$) za žene, barem jednom, se pojavilo u 11 % bolesnika koji su uzimali kvetiapin u svim studijama uključujući i produžetke otvorenog tipa. Kod ovih bolesnika, srednja vrijednost maksimalnog smanjenja hemoglobina u bilo kojem trenutku je bila -1.50 g/dL .
- (23) Ovi slučajevi su se često pojavljivali uz postojeću tahikardiju, omaglicu, ortostatsku hipotenziju, i/ili podležeću srčanu/respiratornu bolest.
- (24) Temeljeno na pomaku sa normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u ukupnom T_4 , slobodnom T_4 , ukupnom T_3 i slobodnom T_3 su definirani kao $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L), i pomak u TSH je $>5 \text{ mIU/L}$ u bilo kojem trenutku.
- (25) Temeljeno na povećanoj stopi povraćanja kod starijih bolesnika (≥ 65 godina).

(26) Na temelju pomaka u neutrofilima sa $\geq 1,5 \times 10^9/L$ na početku liječenja na $< 0,5 \times 10^9/L$ u bilo kojem trenutku za vrijeme liječenja i na temelju bolesnika s teškom neutropenijom ($< 0,5 \times 10^9/L$) i infekcijom tijekom svih kliničkih ispitivanja kvetiapina (vidjeti dio 4.4).

(27) Temeljeno na pomaku sa normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u eozinofilima su definirani kao $> 1 \times 10^9$ stanica/L u bilo kojem trenutku.

(28) Temeljeno na pomaku sa normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u leukocitima su definirani kao $\leq 3 \times 10^9$ stanica/L u bilo kojem trenutku.

(29) Temeljeno na prijavama štetnog događaja metaboličkog sindroma iz svih kliničkih ispitivanja s kvetiapienom.

(30) Kod nekih bolesnika, u kliničkim studijama primijećena su pogoršanja više od jednog metaboličkog faktora – težine, glukoze u krvi i lipida (vidjeti dio 4.4).

(31) Vidjeti dio 4.6.

(32) Može se javiti na početku ili ubrzo nakon početka liječenja i biti praćena hipotenzijom i/ili sinkopom. Učestalost se temelji na prijavama bradikardije i povezanih događaja u svim kliničkim ispitivanjima s kvetiapienom.

Pri terapijskoj primjeni neuroleptika zabilježeni su slučajevi produljenja QT-intervalu, ventrikularnih aritmija, iznenadne neobjašnjive smrti, srčanog zastoja i aritmije poznate pod nazivom „torsades de pointes“. Navedeni učinci se smatraju svojstvenima svim lijekovima ove farmakološke skupine (učinak klase).

Pedijatrijska populacija

Prethodno opisane nuspojave, koje su bile zabilježene u odraslih potrebno je uzeti u obzir i kod djece i adolescenata. U sljedećoj tablici su prikazane nuspojave koje su se u djece i adolescenata (10-17 godina) javljale s većom učestalošću nego u odraslih i nuspojave koje nisu zabilježene u odraslih.

Tablica 2.: Nuspojave u djece i adolescenata povezane s liječenjem kvetiapienom koje se javljaju s većom učestalošću nego u odraslih ili koje nisu zabilježene u odrasloj populaciji

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Organski sustav	Vrlo često	Često
Endokrini poremećaji	povećanja razine prolaktina ¹	
Poremećaji metabolizma i Prehrane	pojačan apetit	
Poremećaji živčanog sustava	ekstrapiramidni simptomi ^{3, 4}	sinkopa
Krvožilni poremećaji	povišenja krvnog tlaka ²	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		rinitis
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		razdražljivost ³

1. Razina prolaktina (bolesnici < 18 godina) u bilo kojem trenutku: $> 20 \mu\text{g/L}$ ($> 869,56 \text{ pmol/L}$) muškarci; $> 26 \mu\text{g/L}$ ($> 1130,428 \text{ pmol/L}$) žene. Manje od 1% bolesnika je imalo povećanje razine prolaktina $> 100 \mu\text{g/L}$.

2. Temeljeno na pomacima iznad klinički značajnog praga (preuzeto iz „National Institutes of Health criteria“) ili povećanju od $> 20 \text{ mmHg}$ za sistolički ili $> 10 \text{ mmHg}$ za dijastolički krvni tlak u bilo koje vrijeme u dva akutna (3-6 tjedana) placebo kontrolirana klinička ispitivanja u djece i adolescenata.

3. Napomena: Učestalost je u skladu s onom primijećenom u odraslih, ali u djece i adolescenata nuspojave mogu biti povezane s drugačijim kliničkim implikacijama u usporedbi s odraslima.

4. Vidjeti dio 5.1.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V***.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Općenito, prijavljeni znaci i simptomi su bili rezultat prenaplašenih poznatih farmakoloških učinaka djelatne tvari, tj. omamljenost i sedacija, tahikardija, hipertenzija i antikolinergički učinci.

Predoziranje može dovesti do produljenja QT-intervalu, napadaja, stanja status epilepticus, rabdomiolize, respiratorne depresije, retencije urina, konfuzije, delirija, i/ili agitacije, kome i smrti. Bolesnici s postojećom teškom kardiovaskularnom bolesti mogu biti pod povećanim rizikom od učinaka predoziranja (vidjeti dio 4.4, Ortostatska hipertenzija).

U slučaju predoziranja kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem, dolazi do odgođene vršne sedacije i vršne vrijednosti pulsa i odgođenog oporavka od sedacije u usporedbi sa predoziranjem kvetiapiinom s trenutnim oslobađanjem.

U slučaju predoziranja kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem, zabilježeno je stvaranje želučanog bezoara i preporučuje se odgovarajuća dijagnostička metoda oslikavanja za usmjeravanje daljnjeg liječenja bolesnika.

Endoskopsko uklanjanje farmakobezoara je u nekim slučajevima bilo uspješno.

Zbrinjavanje predoziranja

Nema specifičnog antidota za kvetiapin. U slučajevima teških znakova trovanja potrebno je uzeti u obzir mogućnost unosa više različitih lijekova te se preporučuju mjere intenzivne skrbi, uključivši uspostavu i održavanje prohodnosti dišnih putova, osiguranje primjerene oksigenacije i ventilacije te praćenje i potporne mjere kardiovaskularnom sustavu.

Na temelju objavljene literature, bolesnici s delirijem i agitacijom, koji imaju jasan antikolinergički sindrom, mogu biti liječeni fizostigminom, 1-2 mg (pod kontinuiranim praćenjem EKG-a). To se ne preporučuje kao standardno liječenje, zbog potencijalnog negativnog učinka fizostigmina na srčanu provodljivost. Fizostigmin se može primijeniti ukoliko nema EKG aberacija. Fizostigmin se ne smije primjenjivati u slučaju disritmija, bilo kojeg stupnja srčanog bloka ili proširenja QRS intervala.

Premda prevencija apsorpcije u slučaju predoziranja nije ispitivana, ispiranje želuca u slučaju jakih trovanja može biti indicirano, te ga po mogućnosti valja obaviti unutar prvog sata od ingestije. Potrebno je razmotriti i primjenu aktivnog ugljena.

U slučaju predoziranja kvetiapiinom, refraktornu hipertenziju potrebno je liječiti prikladnim mjerama, kao što su davanje tekućine intravenski i/ili simpatomimetici. Adrenalin i dopamin moraju se izbjegavati, budući da beta stimulacija može pogoršati hipertenziju u uvjetima alfa blokade uzrokovane kvetiapiinom.

Bolesnika se mora pažljivo i stalno nadzirati do njegova oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antipsihotici; diazepini, oksazepini i tiazepini

ATK oznaka: N05A H04

Mehanizam djelovanja:

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin i aktivni metabolit u ljudskoj plazmi, norkvetiapin, djeluju na široki raspon neurotransmiterskih receptora. Kvetiapin i norkvetiapin pokazuju afinitet za moždane serotoninske (5HT₂) receptore i dopaminske D₁ i D₂ receptore. Upravo ta kombinacija antagonizma između receptora, s većom selektivnosti prema 5HT₂ naspram D₂ receptora, vjeruje se, pridonosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i slabijim ekstrapiramidnim nuspojavama (EPS) kvetiapina u usporedbi s tipičnim antipsihoticima. Kvetiapin i norkvetiapin nemaju značajnijeg afiniteta za receptore benzodiazepina, ali pokazuju visok afinitet za histaminergičke i adrenergičke alfa₁ receptore i umjeren afinitet za adrenergičke α₂-receptore. Kvetiapin također ima nizak ili nikakav afinitet za muskarinske receptore, dok norkvetiapin ima umjeren do visok afinitet za nekoliko muskarinskih receptora, što može pojasniti antikolinergičke (muskarinske) učinke. Moguće je da inhibicija noradrenalinskog prijenosnika i djelomičan agonistički učinak norkvetiapina na mjesta 5HT_{1A} receptora pridonosi terapijskoj djelotvornosti kvetiapina kao antidepresiva.

Farmakodinamički učinci:

Kvetiapin je aktivan u testovima za antipsihotičku aktivnost, npr. u uvjetovanom izbjegavanju. Također blokira aktivnost dopaminskih agonista, što se određuje elektrofiziološki ili promjenama u ponašanju, te povisuje koncentraciju dopaminskih metabolita - neurokemijskih pokazatelja blokade D₂ receptora.

U nekliničkim ispitivanjima prediktivnim za ekstrapiramidne simptome (EPS), kvetiapin za razliku od tipičnih antipsihotika ima atipični profil. Kvetiapin ne dovodi do preosjetljivosti dopaminskih D₂ receptora nakon kronične primjene. Kvetiapin izaziva samo blagu katalepsiju u dozama koje učinkovito blokiraju dopaminske D₂ receptore. Nakon kronične primjene, izazivanjem blokade depolarizacije mezolimbickih, ali ne i nigrostrijatalnih neurona koji sadrže dopamin, kvetiapin pokazuje selektivnost prema limbickom sustavu. Nakon akutne i kronične primjene, pokazalo se kako je odgovornost kvetiapina minimalna u nastanku distonije kod kapucin majmuna koji su bili haloperidol-senzibilizirani ili onih koji prethodno nisu bili izloženi lijeku (vidjeti dio 4.8).

Klinička djelotvornost:

Shizofrenija

Djelotvornost kvetiapina s produljenim oslobađanjem u liječenju shizofrenije, pokazana je u jednom 6-tjednom, placebo kontroliranom ispitivanju, provedenom u bolesnika koji su udovoljavali DSM-IV (*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) kriterijima za dijagnosticiranje shizofrenije, te u jednom aktivno kontroliranom ispitivanju koje se bavilo učincima prelaska klinički stabilnih, ambulantno liječenih bolesnika oboljelih od shizofrenije, sa kvetiapina s trenutnim oslobađanjem na kvetiapin s produljenim oslobađanjem.

Varijabla koja se u placebo kontroliranom ispitivanju smatrala primarnim ishodom, bila je promjena u završnoj u odnosu na ishodu procjenu na PANSS ljestvici, odnosno promjena u ukupnom bodovnom rezultatu postignutom prije i nakon liječenja. U usporedbi s rezultatima u odnosu na placebo, primjena kvetiapina s produljenim oslobađanjem u dnevnoj dozi od 400, 600 i 800 mg, bila je povezana sa statistički značajnim poboljšanjima simptoma psihoze. Učinak s primijenjenim dozama od 600 i 800 mg lijeka, bio je veći nego kod primjene doze od 400 mg.

U 6-tjednom, aktivno kontroliranom ispitivanju, u kojem su proučavani učinci prelaska s jedne formulacije kvetiapina na drugu, varijablu koju se držalo primarnim ishodom činio je udio bolesnika u kojih se liječenje pokazalo nedjelotvornim, tj. bolesnika koji su zbog njegove nedjelotvornosti prestali uzimati lijek predviđen

protokolom ispitivanja ili kod kojih se ukupni rezultat bodovanja na PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) ljestvici, postignut u razdoblju od nasumičnoga odabira do nekog od kontrolnih pregleda, povećao za 20% i više. U bolesnika u kojih se, zahvaljujući liječenju kvetiapiinom s trenutnim oslobađanjem primijenjenim u dozi od 400 do 800 mg, stanje klinički stabiliziralo, djelotvornost se održala i nakon prelaska na jednokratnu ekvivalentnu dnevnu dozu kvetiapina s produljenim oslobađanjem.

U dugoročnom ispitivanju, provedenom na klinički stabilnim bolesnicima sa shizofrenijom u kojih se u terapiji održavanja koristio kvetiapin s produljenim oslobađanjem 16 tjedana, spomenutim se lijekom relaps osnovne bolesti sprječavao učinkovitije negoli placebom. Nakon 6 mjeseci liječenja, procijenjeni rizik od relapsa osnovne bolesti u skupini liječenoj kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem iznosio je 14,3%, a u bolesnika liječenih placebom 68,2%. Prosječna terapijska doza lijeka iznosila je 669 mg. Nije bilo dodatnih sigurnosnih pitanja povezanih s liječenjem kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem u trajanju do 9 mjeseci (medijan 7 mjeseci). Posebice, pri dugotrajnom liječenju kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem nisu porasle prijave štetnih događaja povezanih s EPS-om i povećanjem tjelesne težine.

Bipolarni poremećaj

U dva ispitivanja je kvetiapin korišten kao monoterapija u liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda. Pokazao je superiornu djelotvornost u odnosu na placebo u smanjenju simptoma manije u trećem i dvanaestom tjednu liječenja. U dodatnom trotjednom ispitivanju je kvetiapin s produljenim oslobađanjem pokazao značajnu razliku u djelotvornosti u odnosu na placebo. Korištene su doze kvetiapina s produljenim oslobađanjem u rasponu od 400 do 800 mg dnevno, a srednja je doza iznosila otprilike 600 mg dnevno. Ograničeni su podaci o korištenju kvetiapina u kombinaciji s divalproeksom ili litijem za akutno liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda tijekom tri i šest tjedana. Ipak, pokazalo se da se kombinirana terapija dobro podnosila. Podaci su pokazali aditivni učinak kombinacije u trećem tjednu liječenja. Drugo provedeno ispitivanje nije pokazalo aditivni učinak tijekom šestog tjedna.

U kliničkom ispitivanju provedenom kod bolesnika koji pate od depresivnih epizoda u bipolarnom I poremećaju ili bipolarnom II poremećaju, dnevne doze od 300 mg kvetiapina s produljenim oslobađanjem su pokazale superiornu djelotvornost u redukciji ukupnog MADRS (Montgomery Åsberg Depression Rating Scale) zbroja bodova u odnosu na placebo.

Provedena su četiri dodatna klinička ispitivanja, u trajanju od 8 tjedana, u kojima je kvetiapin primjenjivan kod bolesnika s umjerenim do teškim depresivnim epizodama u bipolarnom I poremećaju ili bipolarnom II poremećaju. Kvetiapin tablete s trenutnim oslobađanjem od 300 mg i 600 mg su se pokazale značajno superiornije od placeba u relevantnim mjerama ishoda: srednjem poboljšanju na MADRS ljestvici i odgovoru definiranom kao najmanje 50% poboljšanja u ukupnom MADRS zbroju bodova u odnosu na početni rezultat. Nije bilo razlike u veličini učinka između bolesnika koji su dobivali 300 mg kvetiapina s trenutnim oslobađanjem u usporedbi s onima kojima su davane doze od 600 mg.

U nastavku dvaju navedenih ispitivanja, pokazano je da je, kod bolesnika koji su imali klinički odgovor na kvetiapin 300 ili 600 mg tablete s trenutnim oslobađanjem, dugotrajno liječenje u usporedbi s placebom djelotvorno u liječenju simptoma depresije, ali ne i simptoma manije.

Provedena su dva ispitivanja u kojima se procjenjivao kvetiapin korišten u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja u svrhu sprječavanja ponovne pojave bolesti, u bolesnika s maničnim, depresivnim ili mješovitim epizodama. Kombinacija kvetiapina se pokazala superiornijom u odnosu na monoterapiju stabilizatorima raspoloženja u povećanju vremena do ponovnih pojava bilo koje epizode (manične, mješovite ili depresivne). Kvetiapin je davan kao kombinirana terapija s litijem ili valproatom dvaput dnevno u ukupnoj dozi od 400 mg do 800 mg na dan.

U šestotjednom randomiziranom ispitivanju u kojem se uspoređivala primjena litija i lijeka kvetiapina s produljenim oslobađanjem naspram placeba i lijeka kvetiapin s produljenim oslobađanjem u odraslih bolesnika s akutnom manijom, razlika u srednjoj vrijednosti poboljšanja rezultata na YMRS (Young Mania Rating Scale) ljestvici između skupine kojoj je dodavan litij i skupine kojoj je dodavan placebo iznosila je 2,8 bodova, a razlika u postotku bolesnika koji su odgovorili na liječenje (što je definirano kao poboljšanje za 50% od početnog rezultata na YMRS ljestvici) iznosila je 11% (79% u skupini kojoj je dodavan litij naspram 68% u skupini kojoj je dodavan placebo).

U jednom dugoročnom ispitivanju (do dvije godine liječenja), u kojoj je evaluirano sprječavanje ponovne pojave u bolesnika s maničnim, depresivnim ili mješovitim epizodama, kvetiapin je bio superiorniji u odnosu na placebo u povećanju vremena do ponovne pojave bilo koje epizode poremećaja raspoloženja (manične, mješovite ili depresivne) kod bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I. Broj bolesnika s epizodom poremećaja raspoloženja iznosio je 91 (22,5%) u kvetiapin skupini, 208 (51,5%) u placebo skupini i 95 (26,1%) u skupini koja je liječena litijem. Kada se u bolesnika kod kojih je došlo do odgovora na kvetiapin uspoređivao nastavak liječenja kvetiapienom s prelaskom na liječenje litijem, rezultati su pokazali da prelazak na liječenje litijem čini se nije povezan s produženjem vremena do ponovne pojave epizode poremećaja raspoloženja.

Velike depresivne epizode u velikom depresivnom poremećaju

Dva kratkoročna ispitivanja (6 tjedana) su uključivala bolesnike koji su pokazali neodgovarajući odgovor na najmanje jedan antidepresiv. Kvetiapin 150 mg i 300 mg/dnevno, primijenjen kao dodatna terapija uz postojeću terapiju antidepresivima (amitriptilin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin ili venlafaksin), je pokazao superiornost u odnosu na monoterapiju antidepresivima u smanjenju depresivnih simptoma mjerenih prema poboljšanju u ukupnom rezultatu po Montgomery-Asbergovoj ljestvici težine depresije (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)) - srednja promjena LS-a (od eng. Least Square) u odnosu na placebo od 2-3,3 boda

Dugoročna djelotvornost i sigurnost primjene u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem nije ispitivana kao dodatna terapija, međutim dugoročna djelotvornost i sigurnost primjene su ispitivane kod odraslih bolesnika kao monoterapija (vidjeti niže).

Sljedeća ispitivanja provedena su sa kvetiapienom kao monoterapijom, ali kvetiapin je indiciran za uporabu samo kako dodatna terapija:

U tri od četiri kratkoročna monoterapijska ispitivanja (do 8 tjedana) u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem, kvetiapin 50 mg, 150 mg i 300 mg/dnevno je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo pri smanjenju depresivnih simptoma mjerenih prema poboljšanju u ukupnom rezultatu po Montgomery-Asbergovoj ljestvici težine depresije (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)) - srednja promjena LS-a u odnosu na placebo od 2-4 boda.

U monoterapijskom ispitivanju otvorenog tipa za prevenciju relapsa, bolesnici s depresivnim epizodama stabilizirani na terapiji kvetiapienom tijekom najmanje 12 tjedana bili su randomizirani u skupinu koja je uzimala kvetiapin jednom dnevno, ili u skupinu koja je uzimala placebo, tijekom 52 tjedna. Srednja doza kvetiapina tijekom faze randomizacije bila je 177 mg/dnevno. Incidencija relapsa u ispitanika koji su uzimali kvetiapin je bila 14,2%, a kod bolesnika koji su uzimali placebo 34,4%.

U kratkoročnom ispitivanju (9 tjedana) starijih nedementnih bolesnika (66 do 89 godina) s velikim depresivnim poremećajem, kvetiapin fleksibilno doziran u rasponu od 50 mg do 300 mg/dnevno je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo pri smanjenju depresivnih simptoma mjerenih prema poboljšanju u ukupnom rezultatu po Montgomery-Asbergovoj ljestvici težine depresije (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)) - srednja promjena LS-a u odnosu na placebo - 7.54 boda. U ovom ispitivanju bolesnici randomizirani u skupinu sa kvetiapienom primali su 50 mg/dnevno prvi, drugi i treći dan, a doza se mogla povećati na 100 mg/dnevno četvrti dan, na 150 mg/dnevno osmi dan i do 300 mg/dnevno ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Srednja doza kvetiapina bila je 160 mg/dnevno. Osim incidencije ekstrapiramidnih simptoma (vidjeti dio 4.8 i "Klinička sigurnost" niže), podnošljivost kvetiapina primijenjenog jednom dnevno u starijih bolesnika usporediva je s onom uočenom kod odraslih (18 – 65 godina). Udio randomiziranih bolesnika starijih od 75 godina bio je 19%.

Klinička sigurnost

U kratkoročnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima shizofrenije i bipolarnu manije skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma bila je slična placebo (shizofrenija: 7,8% za kvetiapin i 8,0% za placebo; bipolarna manija: 11,2% za kvetiapin i 11,4% za placebo). Veće stope ekstrapiramidnih simptoma uočene su u bolesnika liječenih kvetiapienom u usporedbi s onima liječenima placebo u kratkoročnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u velikom depresivnom poremećaju i bipolarnoj depresiji. U

kratkoročnim, placebom kontroliranim ispitivanjima bipolarnе depresije skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma bila je 8,9% za kvetiapin u odnosu na 3,8% za placebo. U kratkoročnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima monoterapije u velikom depresivnom poremećaju skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma je bila 5,4% za kvetiapin i 3,2% za placebo. U kratkoročnim, placebom kontroliranim monoterapijskim kliničkim ispitivanjima kod starijih bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem, skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma je bila 9,0% za kvetiapin i 2,3% za placebo. I u bipolarnoj depresiji i velikom depresivnom poremećaju incidencija pojedinih štetnih događaja (npr. akatizija, ekstrapiramidni poremećaj, tremor, diskinezija, distonija, nemir, nevoljne mišićne kontrakcije, psihomotorna hiperaktivnost i mišićna rigidnost) nisu prelazile 4% niti u jednoj terapijskoj skupini.

U kratkoročnim, placebom kontroliranim ispitivanjima (u rasponu od 3 do 8 tjedana) sa fiksnim dozama (50 mg/dan do 800 mg/dan), srednja vrijednost povećanja težine bolesnika liječenih kvetiapienom je varirala od 0,8 kg za dnevnu dozu od 50 mg do 1,4 kg za dnevnu dozu od 600 mg (s nižim prirastom za dnevnu dozu od 800 mg), u usporedbi s 0,2 kg u bolesnika koji su primali placebo. Postotak bolesnika liječenih kvetiapienom koji su dobili $\geq 7\%$ tjelesne težine varira od 5,3% za dnevnu dozu od 50 mg do 15,5% za dnevnu dozu od 400 mg (s nižim prirastom za dnevne doze od 600 i 800 mg), u usporedbi s 3,7% za bolesnike koji su primali placebo.

Šestotjedno randomizirano ispitivanje u kojem se uspoređivala primjena litija i kvetiapina s produljenim oslobađanjem naspram placeba i kvetiapina s produljenim oslobađanjem u odraslih bolesnika s akutnom manijom, ukazalo je na to da kombinacija kvetiapina s produljenim oslobađanjem i litija uzrokuje više štetnih događaja (63% naspram 48% kod primjene kvetiapina s produljenim oslobađanjem u kombinaciji s placebo). Rezultati sigurnosti primjene pokazali su veću incidenciju ekstrapiramidnih simptoma, koji su prijavljeni u 16,8% bolesnika u skupini kojoj je dodavan litij i u 6,6% bolesnika u skupini kojoj je dodavan placebo, od kojih je većina obuhvaćala tremor, prijavljen u 15,6% bolesnika u skupini kojoj je dodavan litij i u 4,9% bolesnika u skupini kojoj je dodavan placebo. Incidencija somnolencije bila je veća u skupini koja je primala kvetiapin s produljenim oslobađanjem s litijem (12,7%) nego u skupini koja je primala kvetiapin s produljenim oslobađanjem s placebo (5,5%). Osim toga, veći postotak bolesnika u skupini kojoj je dodavan litij (8,0%) imao je povećanje tjelesne težine ($\geq 7\%$) na kraju liječenja u usporedbi s bolesnicima u skupini kojoj je dodavan placebo (4,7%).

Dugoročnija ispitivanja za prevenciju relapsa imala su i razdoblje otvorenog tipa (u rasponu od 4 do 36 tjedana) tijekom kojeg su bolesnici liječeni kvetiapienom, nakon čega je slijedilo razdoblje randomiziranog povlačenja u kojem su ispitanici randomizirani u skupine s kvetiapienom ili placebo. Za bolesnike koji su randomizirani u skupinu s kvetiapienom srednji dobitak na težini tijekom razdoblja ispitivanja otvorenog tipa bio je 2,56 kg, a do 48. tjedna randomizacijskog razdoblja srednji dobitak na težini bio je 3,22 kg u usporedbi s početnim vrijednostima otvorenog razdoblja ispitivanja. Za bolesnike koji su randomizirani u skupinu s placebo srednji dobitak na težini tijekom otvorenog razdoblja ispitivanja bio je 2,39 kg, a do 48. tjedna randomizacijskog razdoblja srednji dobitak na težini bio je 0,89 kg u usporedbi s početnim vrijednostima otvorenog razdoblja ispitivanja.

U placebom kontroliranim ispitivanjima starijih bolesnika s psihozom koja je povezana s demencijom, incidencija cerebrovaskularnih štetnih događaja na 100 bolesnik-godina nije bila viša u bolesnika liječenih kvetiapienom u odnosu na bolesnike koji su dobivali placebo.

U svim kratkoročnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je kvetiapin primjenjivan kao monoterapija, incidencija najmanje jedne pojave pomaka do broja neutrofila nižeg od $1,5 \times 10^9 /L$, kod bolesnika koji su prije početka liječenja imali broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9 /L$, je bila 1,9% u skupini bolesnika koji su liječeni kvetiapienom u usporedbi s 1,5% kod bolesnika liječenih placebo. Incidencija pomaka na $>0,5 - <1,0 \times 10^9 /L$ je bila jednaka (0,2%) kod bolesnika liječenih kvetiapienom kao i kod bolesnika liječenih placebo. U svim kliničkim ispitivanjima (placebom kontroliranim, otvorenim ispitivanjima, ispitivanjima s aktivnim lijekom komparatorom) kod bolesnika koji su prije početka liječenja imali broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9 /L$, incidencija najmanje jedne pojave pomaka do broja neutrofila nižeg od $<1,5 \times 10^9 /L$ je bila 2,9% i na $<0,5 \times 10^9 /L$ je bila 0,21% kod bolesnika liječenih kvetiapienom.

Liječenje kvetiapiinom je povezano s o dozi ovisnim smanjenjem razine hormona štitnjače. Incidencije pomaka u TSH su bile 3,2% za kvetiapin te 2,7% za placebo. Incidencija recipročnih, potencijalno klinički značajnih pomaka za T3 ili T4 i TSH u ovim ispitivanjima je bila rijetka, i zapažene promjene u razinama hormona štitnjače nisu bile povezane s klinički simptomatskim hipotireoidizmom. Smanjenje ukupnog i slobodnog T4 je bilo maksimalno unutar prvih šest tjedana liječenja kvetiapiinom, bez daljnjeg smanjenja tijekom dugoročnog liječenja. U oko 2/3 slučajeva, prestanak liječenja kvetiapiinom je bio povezan sa obratom učinka na ukupni i slobodni T4, bez obzira na duljinu liječenja.

Katarakta / zamućenje leće

U kliničkom ispitivanju u kojem je procjenjivan kataraktogeni potencijal kvetiapina (200-800 mg/dan) u odnosu na risperidon (2-8 mg/dan) kod bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, postotak bolesnika sa povećanim stupnjem zamućenja leće nije bio viši sa kvetiapiinom (4%) u usporedbi sa risperidonom (10%) kod bolesnika s barem 21 mjesecom izloženosti.

Pedijatrijska populacija

Klinička djelotvornost

U 3-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju ispitivana je djelotvornost i sigurnost primjene kvetiapina u liječenju manije (n=284 bolesnika iz SAD-a, 10-17 godina). Otprilike 45% populacije bolesnika je imalo dodatno dijagnosticiran ADHD (od engl. Attention deficit hyperactivity disorder, hrv. Poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću). Dodatno je provedeno 6-tjedno placebo kontrolirano ispitivanje u liječenju shizofrenije (n=222 bolesnika, 13-17 godina). U oba ispitivanja, isključeni su bolesnici s poznatim nedostatkom odgovora na kvetiapin. Liječenje kvetiapiinom započeto je dozom od 50 mg dnevno, drugi dan doza je povišena na 100 mg dnevno te je dalje titrirana povećanjem od 100 mg na dan, primijenjeno dva ili tri puta dnevno do ciljane doze (manija 400-600 mg dnevno; shizofrenija 400- 800 mg dnevno).

U ispitivanju, u kojem su sudjelovali bolesnici s manijom, razlika u srednjoj vrijednosti promjene (određeno metodom najmanjih kvadrata – engl. LS – least squares) u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata bodovanja YMRS (Young Mania Rating Scale) ljestvice (djelatna tvar minus placebo) bila je -5,21 za kvetiapin 400 mg dnevno i -6,56 za kvetiapin 600 mg dnevno. Stopa odgovora (YMRS poboljšanje $\geq$ 50%) bila je 64% za kvetiapin 400 mg dnevno, 58% za 600 mg dnevno i 37% za placebo.

U ispitivanju, u kojem su sudjelovali bolesnici sa shizofrenijom, razlika u LS srednjoj vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata bodovanja PANSS ljestvice (djelatna tvar minus placebo) bila je -8,16 za kvetiapin 400 mg dnevno i -9,29 za kvetiapin 800 mg dnevno. Niti niža doza (400 mg dnevno), niti viša doza (800 mg dnevno) kvetiapina nisu bile superiornije placebo uzimajući u obzir postotak bolesnika kod kojih je došlo do odgovora na liječenje, definiran kao $\geq$ 30%-tno smanjenje od početne vrijednosti ukupnog rezultata PANSS ljestvice. I kod bolesnika s manijom i sa shizofrenijom više doze rezultirale su brožčano nižom stopom odgovora.

U trećem kratkoročnom, placebo kontroliranom ispitivanju monoterapije kvetiapiinom s produljenim djelovanjem u djece i adolescenata (u dobi od 10-17 godina) s bipolarnom depresijom, nije dokazana djelotvornost.

Nisu dostupni podaci o održanju učinka ili sprječavanju ponovnih pojava epizoda u ovoj dobnoj skupini.

Klinička sigurnost

U prethodno opisanim kratkoročnim pedijatrijskim ispitivanjima kvetiapina stope ekstrapiramidnih simptoma u aktivno liječenim skupinama u odnosu na skupine koje su primale placebo bile su sljedeće: 12,9% naspram 5,3% u ispitivanju u shizofreniji, 3,6% naspram 1,1% u ispitivanju u bipolarnoj maniji te 1,1% naspram 0% u ispitivanju u bipolarnoj depresiji. Stope porasta tjelesne težine za $\geq$ 7% od početne vrijednosti tjelesne težine u aktivno liječenim skupinama u odnosu na skupine koje su primale placebo bile su sljedeće: 17% naspram 2,5% u ispitivanjima u shizofreniji i bipolarnoj maniji te 13,7% naspram 6,8% u ispitivanju u bipolarnoj depresiji. Stope događaja povezanih sa samoubojstvom u aktivno liječenim skupinama u odnosu na skupine koje su primale placebo bile su sljedeće: 1,4% naspram 1,3% u ispitivanju u shizofreniji, 1,0% naspram 0% u ispitivanju u bipolarnoj maniji te 1,1% naspram 0% u ispitivanju u

bipolarnoj depresiji. Tijekom produljene faze praćenja nakon liječenja u ispitivanju u bipolarnoj depresiji, zabilježena su dva dodatna događaja povezana sa samoubojstvom u dva bolesnika, od kojih se jedan u vrijeme događaja liječio kvetiapienom.

Dugoročna sigurnost

U otvorenom produžetku akutnih ispitivanja (n=380 bolesnika) u trajanju od 26 tjedana, s fleksibilnim doziranjem kvetiapina u rasponu od 400 do 800 mg dnevno, dobiveni su dodatni sigurnosni podaci. Povišenje krvnog tlaka prijavljeno je u djece i adolescenata, a povećan apetit, ekstrapiramidni simptomi i povećanje serumskog prolaktina prijavljeni su s većom učestalošću u djece i adolescenata nego u odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Što se tiče porasta tjelesne težine, kada se dugoročno korigira za normalan rast, kao mjera klinički značajne promjene koristi se povećanje od najmanje 0,5 standardne devijacije od početne vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI); taj je kriterij zadovoljilo 18,3% bolesnika liječenih kvetiapienom najmanje 26 tjedana.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija:

Nakon peroralne primjene, kvetiapin se dobro apsorbira. Pri primjeni kvetiapina s produljenim oslobađanjem, vršne koncentracije kvetiapina i norkvetiapina u plazmi, dosežu se otprilike 6 sati nakon primjene (T_{max}). U stanju dinamičke ravnoteže, vršne molarne koncentracije aktivnog metabolita norkvetiapina iznose 35% onih opaženih za kvetiapin.

Pri primjeni lijeka u jednokratnim dnevnim dozama do najviše 800 mg, farmakokinetika kvetiapina i norkvetiapina linearna je i razmjerna dozi. Usporedi li se farmakokinetički profil kvetiapina s produljenim oslobađanjem, primijenjenog u jednokratnoj dnevnoj dozi, s profilom kvetiapinfumarata u obliku tableta s trenutnim otpuštanjem (kvetiapin s trenutnim oslobađanjem), primijenjenim dva puta dnevno u istovjetnoj ukupnoj dnevnoj dozi, površina ispod krivulje plazmatska koncentracija-vrijeme (AUC) je ekvivalentna, no maksimalna koncentracija lijeka u plazmi (C_{max}), 13 je posto niža u stanju dinamičke ravnoteže. Usporedi li se kvetiapin s produljenim oslobađanjem i kvetiapin s trenutnim oslobađanjem, AUC metabolita norkvetiapina je 18% niža.

U ispitivanju u kojem je ispitivan učinak hrane na biološku raspoloživost kvetiapina, pokazalo se da pri primjeni kvetiapina s produljenim oslobađanjem, obrok bogat mastima izaziva statistički značajan porast C_{max} od približno 50%, te porast AUC-a od 20%. Nije isključeno da učinak obroka bogatog mastima može biti i veći. Usporedbe radi, lagani obrok nema značajnog učinka na C_{max}, odnosno AUC kvetiapina. Preporuča se kvetiapin s produljenim oslobađanjem uzimati jednom dnevno bez hrane.

Distribucija:

Oko 83% kvetiapina vezano je za proteine plazme.

Biotransformacija:

Kvetiapin se opsežno metabolizira u jetri pa nakon uzimanja radioobilježenog kvetiapina, ishodišni spoj čini manje od 5% lijeka u nepromijenjenom obliku u urinu i fecesu.

In vitro ispitivanja ustanovila su da je CYP3A4 osnovni enzim odgovoran za metabolizam kvetiapina posredovan citokromom P450. Norkvetiapin se uglavnom stvara i eliminira putem CYP3A4.

Kvetiapin i nekoliko njegovih metabolita (uključujući norkvetiapin) pokazali su se kao slabi inhibitori humanog citokroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 *in vitro*. Inhibicija CYP-a *in vitro* zabilježena je samo kod koncentracija oko 5 do 50 puta većih od onih zabilježenih u rasponu doza od 300 do 800 mg dnevno u ljudi. Na osnovu ovih *in vitro* rezultata, nije vjerojatno da će istodobna primjena kvetiapina s drugim lijekovima izazvati klinički značajnu inhibiciju citokrom P450 posredovanog metabolizma tog drugog lijeka. Iz ispitivanja na životinjama, pokazalo se da kvetiapin može inducirati enzime citokroma P450. U posebnom ispitivanju interakcija, u psihotičnih bolesnika, nije dokazana povećana aktivnost citokroma P450 nakon primjene kvetiapina.

Eliminacija:

Poluvrijeme eliminacije kvetiapina i norkvetiapina je približno 7 odnosno 12 sati. Oko 73% radioizotopom obilježenog lijeka izluči se mokraćom, a 21% fecesom, pri čemu je udio nepromijenjenog lijeka u ukupnoj radioaktivnosti biološkog materijala manji od 5%. Prosječni molarni udio slobodnog kvetiapina i aktivnog metabolita iz ljudske plazme, norkvetiapina, izlučenog u urinu je manji od 5%.

Posebne skupine bolesnika

Spol:

Farmakokinetika kvetiapina se ne razlikuje kod muškaraca i žena.

Starije osobe:

Srednja vrijednost klirensa kvetiapina u starijih je osoba oko 30 do 50% manja negoli u odraslih osoba u dobi 18 do 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega:

Srednja vrijednost plazmatskog klirensa kvetiapina smanjuje se za oko 25% u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min/1,73 m²), no individualne vrijednosti klirensa nalaze se unutar raspona normalnih vrijednosti.

Oštećenje funkcije jetre:

Srednja vrijednost klirensa kvetiapina u plazmi smanjuje se za otprilike 25% u osoba s poznatim oštećenjem funkcije jetre (stabilna ciroza jetre uzrokovana alkoholom). Kako se kvetiapin opsežno metabolizira u jetri, u populaciji s oštećenjem funkcije jetre očekuje se povećanje kvetiapina u plazmi. U tih bolesnika može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci dobiveni su na uzorku od devetero djece u dobi od 10-12 godina i 12 adolescenata, koji su bili u stanju dinamičke ravnoteže s 400 mg kvetiapina dva puta dnevno. U stanju dinamičke ravnoteže, razina normaliziranog roditeljskog spoja u plazmi, kvetiapina, u djece i adolescenata (10-17 godina) uglavnom je bila slična onoj u odraslih, iako je C_{max} u djece bio na gornjoj granici raspona zabilježenog u odraslih. AUC i C_{max} za aktivni metabolit, norkvetiapin, bili su viši, približno 62% i 49% u djece (10-12 godina) te 28% i 14% u adolescenata (13-17 godina) u usporedbi s odraslima.

Nisu dostupni podaci za kvetiapin s produljenim oslobađanjem u djece i adolescenata

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U seriji in vitro i in vivo ispitivanja, genotoksičnost nije bila dokazana. Na laboratorijskim životinjama, pri klinički značajnim razinama ekspozicije lijeku, iako još nisu potvrđene u dugoročnom kliničkom ispitivanju, zabilježene su sljedeće devijacije:

kod štakora taloženje pigmenta unutar štitnjače, kod cynomolgus majmuna hipertrofija folikularnih stanica štitnjače, sniženje razina T3 hormona u plazmi i pad koncentracije hemoglobina i pad broja crvenih i bijelih krvnih stanica; a kod pasa zamućenje leće i katarakta. (Za kataraktu/zamućenje leće vidjeti dio 5.1)

U ispitivanju embriofetalne toksičnosti kod kunića fetalna incidencija karpalne/tarzalne fleksure je bila povećana. Ovaj učinak se pojavljivao u prisutnosti očiglednih učinaka na majku kao što je smanjen porast tjelesne težine. Ovi učinci su bili vidljivi pri razinama izloženosti majke koje su bile slične ili neznatno veće od izloženosti kod ljudi pri maksimalnoj terapijskoj dozi. Važnost ovog nalaza za ljude nije poznata.

U ispitivanju plodnosti kod štakora, uočeni su marginalno smanjenje muške plodnosti i lažna trudnoća, produljeno razdoblje diestrusa, produljeni prekoitalni interval i smanjena stopa trudnoća. Ovi učinci su povezani s povišenim razinama prolaktina i nisu direktno važni za ljude zbog razlika među vrstama u hormonalnoj kontroli reprodukcije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

hipromeloza
celuloza, mikrokristalična
natrijev citrat, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica

titanijev dioksid (E171)
hipromeloza
makrogol/PEG 400
polisorbat 80
željezov oksid, žuti (E172) (samo kod tableta od 50 mg, 200 mg i 300 mg)
željezov oksid, crveni (E172) (samo kod tableta od 50 mg, 200 mg i 300 mg)
željezov oksid, crni (E172) (samo kod tableta od 50 mg i 300 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Aluminijski blister
3 godine

HDPE spremnik
2 godine

Nakon prvog otvaranja HDPE spremnika, lijek treba primijeniti u roku od 60 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/Aclar – aluminijski blisteri i 50 ml ili 75 ml bijeli neprozirni HDPE spremnici s bijelim neprozirnim zaštitnim PP zatvaračem sigurnim za djecu koji sadrži integrirano sredstvo za sušenje.

- PVC/Aclar – aluminijski blisteri u kutiji od 10, 20, 30, 50, 50x1 (perforirani blister djeljiv na jedinične doze) (bolničko pakiranje), 56 (kalendarsko pakiranje), 60, 90 ili 100 tableta.
- HDPE spremnik sadrži 60 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Loquen XR 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-441303743
Loquen XR 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-425622343
Loquen XR 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-324298177
Loquen XR 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-899405923
Loquen XR 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-162034716

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

27. ožujka 2017./ 08. svibnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10. prosinca 2020.