

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Quelapin 25 mg filmom obložene tablete  
Quelapin 100 mg filmom obložene tablete  
Quelapin 200 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Quelapin 25 mg filmom obložena tableta sadrži 25 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: laktoza hidrat.

Jedna Quelapin 25 mg filmom obložena tableta sadrži 7 mg laktoze hidrat.

Jedna Quelapin 100 mg filmom obložena tableta sadrži 100 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: laktoza hidrat.

Jedna Quelapin 100 mg filmom obložena tableta sadrži 28 mg laktoze hidrat.

Jedna Quelapin 200 mg filmom obložena tableta sadrži 200 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: laktoza hidrat.

Jedna Quelapin 200 mg filmom obložena tableta sadrži 56 mg laktoze hidrat.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Quelapin 25 mg su boje breskve, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete.

Quelapin 100 mg su žute boje, okrugle, bikonveksne, s urezom s jedne strane, filmom obložene tablete. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

Quelapin 200 mg su bijele boje okrugle, bikonveksne, s urezom s jedne strane, filmom obložene tablete. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Quelapin je indiciran za:

- liječenje shizofrenije.
- liječenje bipolarnog poremećaja:
  - za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju.
  - za 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 kvetiapinom.

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

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

Quelapin filmom obložene tablete se uzimaju s hranom ili bez nje.

### **Odrasli**

#### *Za liječenje shizofrenije*

Za liječenje shizofrenije Quelapin je potrebno uzimati dva puta dnevno. 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). Od četvrtoga dana nadalje, dozu je potrebno titrirati do uobičajene učinkovite doze od 300 do 450 mg dnevno. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti kod pojedinog bolesnika, doza se može prilagoditi u rasponu od 150 do 750 mg dnevno.

#### *Za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju*

Za liječenje maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem, Quelapin je potrebno uzimati dva puta dnevno. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana terapije iznosi kako slijedi: 100 mg (prvi dan), 200 mg (drugi dan), 300 mg (treći dan) i 400 mg (četvrti dan). Daljnje prilagodbe doze do 800 mg dnevno do 6. dana potrebno je provesti uz povećanja ne veća od 200 mg dnevno.

Doza se može prilagođavati ovisno o kliničkom odgovoru na liječenje i podnošljivosti lijeka kod pojedinog bolesnika i to u rasponu od 200 do 800 mg dnevno. Uobičajena učinkovita doza se kreće u rasponu od 400 do 800 mg dnevno.

#### *Za liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju*

Quelapin je potrebno uzimati jednom dnevno prije spavanja. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana terapije iznosi kako slijedi: 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 propisati liječnik s iskustvom u liječenju bipolarnih 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 koji su odgovorili na kvetiapin u akutnom liječenju bipolarnog poremećaja, potrebno je nastaviti liječenje s uzimanjem jednake doze. Doza se može prilagoditi u rasponu od 300 mg do 800 mg na dan, primijenjeno dva puta dnevno, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Važno je koristiti najnižu učinkovitu dozu lijeka u terapiji održavanja.

### **Stariji bolesnici**

Kao i u slučaju ostalih antipsihotika, starijim bolesnicima Quelapin se mora davati s oprezom, naročito tijekom početnog razdoblja doziranja. Brzina titriranja doze možda će trebati biti sporija, a dnevna terapijska doza niža od one koja se primjenjuje u mlađih bolesnika, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Srednja vrijednost plazmatskog klirensa kvetiapina u starijih bolesnika smanjena je za 30-50% u usporedbi s mlađim bolesnicima.

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 Quelapina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka koji bi poduprli primjenu u toj dobnoj skupini. Podaci dostupni iz placebo 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 Quelapin mora s oprezom davati bolesnicima s poznatim oštećenjem funkcije jetre, naročito tijekom početnog razdoblja doziranja. U bolesnika s poznatim oštećenjem funkcije jetre, liječenje se mora započeti dozom od 25 mg dnevno. Dozu je potom potrebno svakoga dana povećavati za po 25 do 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 citokroma 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 Quelapin ima nekoliko indikacija, sigurnosni profil lijeka potrebno je razmotriti uzimajući u obzir dijagnozu pojedinog bolesnika i dozu koja se primjenjuje.

### **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 kvetiapienom su dodatno 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 dobivenih testovima funkcije štitne žlijezde u djece i adolescenata.

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

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

### **Suicid / suicidalne misli ili kliničko pogoršanje**

Depresija u bipolarnom poremećaju 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%).

### **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 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 (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Primjena kvetiapina je povezana 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 kvetiapiinom 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 bipolarnog depresije, 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

liječenja.

### **Ortostatska hipotenzija**

Liječenje kvetiapiinom 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.

Kvetiapiin 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 kvetiapiin. 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, kvetiapiin se treba uzimati s oprezom.

### **Napadaji**

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije uočena razlika u incidenciji napadaja između bolesnika koji su uzimali kvetiapiin i onih koji su primali placebo. Nema dostupnih podataka o incidenciji napadaja kod bolesnika s anamnezom takvih poremećaja. Kao i kod ostalih antipsihotika, preporučuje se oprez u liječenju bolesnika s anamnezom napadaja (vidjeti dio 4.8).

### **Neuroleptički maligni sindrom**

Neuroleptički maligni sindrom povezan je s uzimanjem antipsihotika, uključujući kvetiapiin (vidjeti dio 4.8). Klinički znakovi obuhvaćaju: hipertermiju, promijenjen mentalni status, ukočenost mišića, nestabilnost autonomnog sustava i povišena kreatin-fosfokinaza. Pri pojavi tih znakova mora se prekinuti liječenje kvetiapiinom 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 kvetiapiinom. 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.

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

### **Antikolinergički (muskarinski) učinci**

Norkvetiapiin, aktivni metabolit kvetiapina, ima umjeren do jak afinitet za nekoliko podvrsta muskarinskih receptora. To doprinosi razvoju nuspojava koje su posljedica antikolinergičkih učinaka kada se kvetiapiin uzima u preporučenim dozama, kada se uzima istodobno s drugim lijekovima koji

imaju antikolinergičke učinke i u slučaju predoziranja. Kvetiapin treba uzimati s oprezom u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove s antikolinergičkim (muskarinskim) učincima. Kvetiapin 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 u slučaju kada liječnik smatra da korist liječenja kvetiapienom premašuju rizike prekida terapije induktorom jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postupno te ako je neophodno, zamijeni s ne-induktorom (npr. natrijev valproat).

### **Tjelesna težina**

Povećanje tjelesne težine je bilo prijavljeno kod bolesnika koji su liječeni kvetiapienom i mora se nadzirati i zbrinjavati kako je klinički prikladno, u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

### **Hiperglikemija**

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

### **Lipidi**

U kliničkim ispitivanjima s kvetiapienom 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 produljenjem apsolutnog QT-interval. 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 u bolesnika u čijoj obiteljskoj anamnezi postoji podatak o produljenju QT-interval. Također je nužan oprez pri propisivanju kvetiapina s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT-interval te pri istodobnoj primjeni neuroleptika, naročito u starijih bolesnika, bolesnika s kongenitalnim sindromom produljenog QT-interval, 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 (vidjeti dio 4.8). U bolesnika u kojih se sumnja na kardiomiopatiju ili miokarditis treba razmotriti prekid liječenja kvetiapienom.

### **Reakcije ustezanja**

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

### **Zloupotreba i pogrešna primjena lijeka**

Zabilježeni su slučajevi zloupotrebe i pogrešne primjene lijeka. Potreban je oprez prilikom primjene kvetiapina u bolesnika s anamnezom zloupotrebe alkohola ili droge.

### **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 moždani udar.

U meta-analizi atipičnih antipsihotika, zabilježen je povećan 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 kvetiapiinom, 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.

### **Disfagija**

Disfagija (vidjeti dio 4.8) je zabilježena tijekom liječenja kvetiapiinom. 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 Nuspojave). 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 je prisutan stečeni faktor rizika za nastanak VTE. Stoga se moraju prepoznati svi mogući faktori rizika za nastanak VTE prije i tijekom liječenja kvetiapiinom 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 divalproksom ili litijem u liječenju akutnih umjerenih do teških maničnih epizoda. Ipak, kombinirana primjena se dobro podnosi (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Podaci su pokazali aditivni učinak kombinacije u trećem tjednu liječenja.

### **Laktoza**

Quelapin filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### **Sunset Yellow FCF Aluminium Lake**

Quelapin 25 mg filmom obložene tablete sadrže boju Sunset Yellow FCF Aluminium Lake, koja može uzrokovati alergijske reakcije.

## **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Budući da kvetiapin prvenstveno djeluje na središnji živčani sustav, lijek 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 metabolizam kvetiapina posredovan citokromom P450. U ispitivanju interakcija provedenom na skupini zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena kvetiapina (u dozi od 25 mg) s ketokonazolom, inhibitorom CYP3A4, uzrokovalo je peterostruko do osmerostruko povećanje površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC-a, od engl. *Area Under Curve*) za kvetiapin. Na osnovu tih podataka, kontraindicirana je istodobna uporaba kvetiapina s CYP3A4 inhibitorima. Također, ne preporučuje se konzumiranje soka od grejpa za vrijeme liječenja Quelapinom.

U ispitivanju na bolesnicima s ciljem procjene farmakokinetike kvetiapina, primijenjenog 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 AUC-om) na prosječno 13% izloženosti tijekom primjene kvetiapina u monoterapiji, premda je kod nekih bolesnika ovaj učinak bio još izraženiji. Kao posljedica te interakcije, moguća je pojava snižene koncentracije kvetiapina u plazmi, što može utjecati na djelotvornost liječenja kvetiapinom.

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 kvetiapinom se smije započeti samo ako liječnik smatra da koristi od primjene kvetiapina premašuju rizike od prekida liječenja induktorom jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postupno te, ako je neophodno, zamijeni s lijekom koji nije induktor (npr. natrijev valproat) (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetika kvetiapina nije se znatnije promijenila kad se uzimao istodobno s antidepressivom 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 kada se davao istodobno s kvetiapinom.



U šestotjednom randomiziranom ispitivanju u kojem se uspoređivala primjena litija i kvetiapina s postepenim oslobađanjem naspram placebo i kvetiapina s postepenim 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.

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s često korištenim kardiovaskularnim lijekovima.

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. Ispitivanja 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 konkretnih podataka, odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili terapija Quelpinom treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i koristi liječenja za majku.

##### 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.

Učestalost nuspojava povezanih s liječenjem kvetiapinom 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 kvetiapinom**

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

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	smanjena razina hemoglobina <sup>22</sup>	leukopenija <sup>1,28</sup> smanjen broj neutrofila, povišena razina eozinofila <sup>27</sup>	neutropenija <sup>1</sup> , trombocitopenija, anemija, smanjen broj trombocita <sup>13</sup>	agranulocitoza <sup>26</sup>		
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			preosjetljivost (uključujući alergijske kožne reakcije)		anafilaktička reakcija <sup>5</sup>	
<b>Endokrini poremećaji</b>		hiperprolaktinemija <sup>15</sup> , smanjenje razine ukupnog T4 <sup>24</sup> , smanjenje razine slobodnog T4 <sup>24</sup> , smanjenje razine ukupnog T3 <sup>24</sup> , povećanje razine TSH <sup>24</sup>	smanjenje razine slobodnog T3 <sup>24</sup> , hipotireoza <sup>21</sup>		neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona	
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	povećanje razine triglicerida u serumu <sup>10,30</sup> povećanje	pojačan apetit, povećanje razine glukoze u krvi do hiperglikemije	hiponatrijemija <sup>19</sup> , šećerna bolest <sup>1,5</sup> egzacerbacija postojeće	metabolički sindrom <sup>29</sup>		

	razine ukupnog kolesterola (prvenstveno LDL kolesterola) <sup>11,30</sup> smanjenje razine HDL kolesterola <sup>17,30</sup> , povećanje tjelesne težine <sup>8,30</sup>	kih razina <sup>6,30</sup>	šećerne bolesti			
<b><i>Psijatrijski poremećaji</i></b>		abnormalni snovi i noćne more, suicidalne misli i suicidalno ponašanje <sup>20</sup>		somnambulizam i srodne reakcije poput govora u snu i poremećaja prehrane povezanog sa spavanjem		
<b><i>Poremećaji živčanog sustava</i></b>	omaglica <sup>4,16</sup> , somnolencija <sup>2,16</sup> , glavobolja, ekstrapiramidni simptomi <sup>1,21</sup>	dizartrija	napadaji <sup>1</sup> , sindrom nemirnih nogu, tardivna diskinezija <sup>1,5</sup> , sinkopa <sup>4,16</sup>			
<b><i>Srčani poremećaji</i></b>		tahikardija <sup>4</sup> , palpitacije <sup>23</sup>	produljenje QT intervala <sup>1,12,18</sup> , bradikardija <sup>32</sup>			kardiomiopatija, miokarditis
<b><i>Poremećaji oka</i></b>		zamagljen vid				
<b><i>Krvožilni poremećaji</i></b>		ortostatska hipotenzija <sup>4,16</sup>		venska tromboembolija <sup>1</sup>		
<b><i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i></b>		dispneja <sup>23</sup>	rinitis			
<b><i>Poremećaji probavnog sustava</i></b>	suha usta	konstipacija, dispepsija, povraćanje <sup>25</sup>	disfagija <sup>7</sup>	pankreatitis <sup>1</sup> , opstrukcija crijeva/ileus		
<b><i>Poremećaji jetre i žuči</i></b>		povećanja razine alanin aminotransferaze (ALT) u serumu <sup>3</sup> , povišenje razina gama-GT <sup>3</sup>	povećanja razine serumske aspartat aminotransferaze (AST) <sup>3</sup>	žutica <sup>5</sup> , hepatitis		
<b><i>Poremećaji</i></b>					angioedem <sup>5</sup> ,	toksična

<i>kože i potkožnog tkiva</i>					Stevens-Johnsonov sindrom <sup>5</sup>	epidermalna nekroliza, multiformni eritem; lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), kožni vaskulitis
<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 <sup>31</sup>
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>			seksualna disfunkcija	prijapizam, galaktoreja, oticanje grudi, menstrualni poremećaj		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	simptomi ustezanja (prekida uzimanja lijeka) <sup>1,9</sup>	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		neuroleptički maligni sindrom <sup>1</sup> , hipotermija		
<i>Pretrage</i>				povećanja razine kreatin fosfokinaze u krvi <sup>14</sup>		

1. Vidjeti dio 4.4.
2. Do pojave somnolencije obično dolazi tijekom prva dva tjedna korištenja lijeka i ona općenito prolazi tijekom daljnje primjene kvetiapina.
3. Asimptomatske povećane vrijednosti (pomak sa normalnih na >3X ULN u bilo kojem trenutku) serumskih transaminaza (ALT, AST) ili gama-GT primijećene su u nekih bolesnika koji su uzimali kvetiapin. Ta su povišenja obično reverzibilna tijekom daljnje primjene kvetiapina.
4. Kao što je slučaj i s ostalim antipsihoticima koji blokiraju aktivnost alfa<sub>1</sub> adrenergičnih receptora, kvetiapin može često izazvati ortostatsku hipotenziju, povezanu s omaglicom, tahikardijom, a u nekih bolesnika i 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.
6. Barem jednom izmjerena vrijednost glukoze u krvi natašte  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7.0$  mmol/L) ili barem jednom izmjerena vrijednost glukoze u krvi nakon uzimanja obroka  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11.1$

- mmol/L).
7. Povećanje stope disfagije uzrokovane kvetiapiinom 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 kvetiapiinom, najčešće su opaženi sljedeći simptomi ustezanja: nesanica, mučnina, glavobolja, proljev, povraćanje, omaglica i razdražljivost. Incidencija ovih reakcija značajno je smanjena tjedan dana nakon prestanka uzimanja lijeka.
  10. Barem jednom izmjerena vrijednost triglicerida  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2.258$  mmol/L) (bolesnici  $\geq 18$  godina starosti) ili  $\geq 150$  mg/dL ( $\geq 1.694$  mmol/L) (bolesnici < 18 godina starosti).
  11. Barem jednom izmjerena vrijednost kolesterola  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6.2064$  mmol/L) (bolesnici  $\geq 18$  godina starosti) ili  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 5.172$  mmol/L) (bolesnici < 18 godina starosti). Povećanje LDL kolesterola od  $\geq 30$  mg/dL ( $\geq 0,769$  mmol/L) bilo je vrlo često zabilježeno. Srednja vrijednost promjene među bolesnicima koji su imali ovo povećanje bila je 41.7 mg/dL ( $\geq 1.07$  mmol/L).
  12. Vidjeti tekst niže.
  13. Barem jednom izmjerena vrijednost trombocita  $\leq 100 \times 10^9/L$ .
  14. Temeljeno na prijavljenim štetnim događajima 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 $\mu$ g/L (>869.56 pmol/L) muškarci: >30 $\mu$ g/L (>1304.34 pmol/L) žene.
  16. Može uzrokovati padove.
  17. HDL kolesterol u bilo kojem trenutku: <40 mg/dL (1.025 mmol/L) muškarci; <50 mg/dL (1.282 mmol/L) žene.
  18. Incidencija bolesnika koji imaju QT pomak od < 450 milisekundi do  $\geq 450$  milisekundi s povećanjem od  $\geq 30$  milisekundi. U placebo kontroliranim ispitivanjima s kvetiapiinom srednja vrijednost promjene i incidencija bolesnika koji imaju klinički značajan pomak je sličan između kvetiapina i placeba.
  19. Barem jednom izmjeren pomak sa >132 mmol/L na  $\leq 132$  mmol/L.
  20. Slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja su prijavljeni za vrijeme terapije kvetiapiinom ili ubrzo nakon prestanka liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).
  21. Vidjeti dio 5.1
  22. Sniženje razine hemoglobina na  $\leq 13$  g/dL (8.07 mmol/L) za muškarce, te na  $\leq 12$  g/dL (7.45 mmol/L) za žene, barem jednom se pojavilo u 11 % bolesnika koji su uzimali kvetiapiin 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. Slučajevi su se često pojavljivali uz postojeću tahikardiju, omaglicu, ortostatsku hipotenziju, i/ili podležeću srčanu/respiratornu bolest.
  24. Temeljeno na pomaku s normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u ukupnom T4, slobodnom T4, ukupnom T3 i slobodnom T3 su definirani kao <0,8 x LLN (pmol/L), i pomak u TSH je >5 mIU/L u bilo kojem trenutku.
  25. Temeljeno na povećanoj stopi povraćanja kod starijih bolesnika ( $\geq 65$  godina).
  26. Na temelju pomaka u neutrofilima sa  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  na početku liječenja na <0,5 x  $10^9/L$  u bilo kojem trenutku za vrijeme liječenja i na temelju bolesnika s teškom neutropenijom (<0.5 x  $10^9/L$ ) 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 x  $10^9$  stanica/L u bilo kojem trenutku.
  28. Temeljeno na pomaku s 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

- kvetiapinom.
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 kvetiapiinom.

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.

Pri 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 kvetiapiinom koje se javljaju s većom učestalošću nego u odraslih ili koje nisu zabilježene u odrasloj populaciji

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

Organski sustav	Vrlo često	Često
<i>Endokrini poremećaji</i>	povećanja razine prolaktina <sup>1</sup>	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	pojačan apetit	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	ekstrapiramidni simptomi <sup>3,4</sup>	sinkopa
<i>Krvožilni poremećaji</i>	povišenja krvnog tlaka <sup>2</sup>	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>		rinitis
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	povraćanje	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		razdražljivost <sup>3</sup>

1. Razina prolaktina (bolesnici <18 godina) u bilo kojem trenutku: >20 µg/L (>869.56 pmol/L) muškarci; >26 µg/L (>1130.428 pmol/L) žene. Manje od 1% bolesnika imalo je povećanje razine prolaktina >100µg/L.
2. Temeljeno na pomacima iznad klinički značajnog praga (preuzeto iz „*National Institute of Health criteria*“) ili povećanju od >20 mmHg za sistolički ili >10 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 traži se 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, hipotenzija 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 hipotenzija).

##### Zbrinjavanje predoziranja

Nema specifičnog antidota za kvetiapin. U slučajevima teških znakova, 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 pružanje potpore 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 kvetiapinom, refraktornu hipotenziju potrebno je liječiti prikladnim mjerama, kao što su davanje tekućine intravenski i/ili simpatomimetika. Adrenalin i dopamin moraju se izbjegavati, budući da beta stimulacija može pogoršati hipotenziju u uvjetima alfa blokade uzrokovane kvetiapinom.

Bolesnika se mora pažljivo i stalno nadzirati do njegova oporavka.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Psihotropici; Diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini;  
ATK oznaka: N05AH04.

##### 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 (5-HT<sub>2</sub>) receptore i dopaminske D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub> receptore. Upravo ta kombinacija antagonizma između receptora, s većom selektivnosti prema 5HT<sub>2</sub> naspram D<sub>2</sub> 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  $\alpha_1$ -receptore i umjeren afinitet za adrenergičke  $\alpha_2$ -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<sub>1A</sub> receptora pridonosi terapijskoj djelotvornosti kvetiapina kao antidepresiva.

#### Farmakodinamički učinci

Kvetiapin je aktivan u testovima za antipsihotičnu 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 D<sub>2</sub> receptora.

U nekliničkim ispitivanjima prediktivnim za ekstrapiramidne simptome (EPS), kvetiapin za razliku od tipičnih antipsihotika ima atipični profil. Kvetiapin ne dovodi do preosjetljivosti dopaminskih D<sub>2</sub>-receptora nakon kronične primjene. Kvetiapin izaziva samo blagu katalepsiju u dozama koje učinkovito blokiraju dopaminske D<sub>2</sub>-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 doprinos kvetiapina minimalan 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*

U tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja, u bolesnika sa shizofrenijom koji su primali različite doze kvetiapina, nije postojala razlika u incidenciji EPS-a ili potrebi za istodobnom primjenom antikolinergika među skupinama u kojima su bolesnici primali kvetiapin ili placebo. U placebom kontroliranom ispitivanju s fiksnim dozama kvetiapina (u rasponu od 75 do 750 mg dnevno), nije se pokazalo povećanje EPS-a kao niti potreba za istodobnom primjenom antikolinergika. Dugotrajna djelotvornost kvetiapin tableta s trenutnim oslobađanjem u prevenciji relapsa shizofrenije nije bila potvrđena u slijepim kliničkim ispitivanjima. U otvorenim ispitivanjima, u bolesnika sa shizofrenijom koji su prvobitno reagirali na liječenje, kvetiapin je bio učinkovit u održavanju kliničkog poboljšanja tijekom kontinuiranog liječenja, što sugerira dugotrajnu djelotvornost.

##### *Bipolarni poremećaj*

U četiri placebom kontrolirana klinička ispitivanja čiji je cilj bio procjena različitih doza kvetiapina sve do doze od 800 mg dnevno u liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda (u monoterapiji s dvije doze, kao i u kombinaciji s litijem ili divalproksom), nisu uočene razlike u incidenciji EPS-a ili potrebi za istodobnom primjenom antikolinergika u skupinama koje su primale kvetiapin u odnosu na one koje su primale placebo.

U liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda u dva monoterapijska ispitivanja, kvetiapin je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu nad placebom u smanjenju maničnih simptoma u trećem i dvanaestom tjednu. Ne postoje podaci iz dugoročnih ispitivanja koji dokazuju učinkovitost kvetiapina u sprječavanju naknadnih maničnih ili depresivnih epizoda. Podaci o djelovanju kvetiapina u kombinaciji s divalproksom ili litijem u akutnom liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda u trećem i šestom tjednu su ograničeni, premda je kombinirano liječenje bilo dobro podnošljivo. Podaci pokazuju aditivni učinak u trećem tjednu. Drugo provedeno ispitivanje nije pokazalo aditivni učinak u šestom tjednu.

Medijan doze kvetiapina primijenjene u zadnjem tjednu u bolesnika koji su odgovorili na liječenje iznosio je otprilike 600 mg dnevno i otprilike 85% bolesnika koji su odgovorili na liječenje primali su



doze u rasponu od 400 do 800 mg dnevno.

U četiri klinička ispitivanja, u trajanju od 8 tjedana, u bolesnika s umjerenim do teškim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju tipa I ili bipolarnom poremećaju tipa II, 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 (*Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*) 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 od 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 s kvetiapienom 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 kvetiapina s postepenim oslobađanjem naspram placeba i kvetiapina s postepenim 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.

Klinička ispitivanja su pokazala da je kvetiapin učinkovit u liječenju shizofrenije i manije kada se uzima dva puta dnevno, iako je farmakokinetičko poluvrijeme kvetiapina oko 7 sati. Ovo potvrđuju rezultati ispitivanja u kojima je korištena pozitronska emisijska tomografija (PET), koji su pokazali da kvetiapin ostaje vezan za 5HT<sub>2</sub>- i D<sub>2</sub>-receptore do 12 sati. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 800 mg dnevno nisu ispitani.

### 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 bipolarne depresije skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma bila je 8,9% za kvetiapin u odnosu na 3,8% za placebo. U kratkoročnim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima monoterapije u velikom depresivnom poremećaju skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma je bila 5,4% za kvetiapin s produljenim oslobađanjem i 3,2% za placebo. U kratkoročnim, placebo kontroliranim monoterapijskim kliničkim ispitivanjima kod starijih bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem, skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma je bila 9,0% za kvetiapin s produljenim oslobađanjem 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, placebo kontroliranim ispitivanjima (u rasponu od 3 do 8 tjedana) s fiksnim dozama (50 mg/dan do 800 mg/dan), srednja vrijednost povećanja težine bolesnika liječenih kvetiapiinom 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 kvetiapiinom 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 kvetiapiinom, nakon čega je slijedilo razdoblje randomiziranog povlačenja u kojem su ispitanici randomizirani u skupine s kvetiapiinom ili placebo. Za bolesnike koji su randomizirani u skupinu s kvetiapiinom 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 placebo 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 kvetiapiinom u odnosu na bolesnike koji su dobivali placebo.

U svim kratkoročnim, placebo 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 kvetiapiinom 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 kvetiapiinom 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 kvetiapiinom.

Liječenje kvetiapiinom je povezano s o dozi ovisnim smanjenjem razine hormona štitnjače. Incidencije pomaka u TSH su bile 3,2% za kvetiapiin 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 s 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 s povećanim stupnjem zamućenja leće nije bio viši s kvetiapiinom (4%) u usporedbi s risperidonom (10%) kod bolesnika s barem 21 mjesecom izloženosti.

### **Pedijatrijska populacija**

#### Klinička djelotvornost

U 3-tjednom placebom 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. Dodatno je provedeno 6-tjedno placebom kontrolirano ispitivanje u liječenju shizofrenije (n=222 bolesnika, 13-17 godina). U oba ispitivanja, isključeni su bolesnici s poznatim nedostatkom odgovora na kvetiapiin. 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 manije, 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 kvetiapiin 400 mg dnevno i -6.56 za kvetiapiin 600 mg dnevno. Stopa odgovora (YRMS poboljšanje  $\geq 50\%$ ) bila je 64% za kvetiapiin 400 mg dnevno, 58% za kvetiapiin 600 mg dnevno i 37% za placebo.

U ispitivanju shizofrenije, 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 kvetiapiin 400 mg dnevno i -9.26 za kvetiapiin 800 mg dnevno. Niti niža doza (400 mg dnevno), niti viša doza (800 mg dnevno) kvetiapina nisu bile superiornije u odnosu na placebo, uzimajući u obzir postotak bolesnika kod kojih je došlo do odgovora na liječenje, definiran kao  $\geq 30\%$ no smanjenje od početne vrijednosti ukupnog rezultat na PANSS ljestvici. I kod bolesnika s manijom i sa shizofrenijom više doze rezultirale su brožčano nižom stopom odgovora.

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

Nisu dostupni podaci o održavanju 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 koristilo 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

Kvetiapin se nakon oralne primjene dobro apsorbira i opsežno metabolizira. Uzimanje s hranom ne utječe znatnije na bioraspodjivost kvetiapina. Vršne molarne koncentracije aktivnog metabolita norkvetiapina u stanju dinamičke ravnoteže iznose 35% od onih opaženih za kvetiapin. Farmakokinetika kvetiapina i norkvetiapina je linearna unutar odobrenog raspona doza.

### Distribucija

Okolo 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.

Približno 73% radioaktivnosti se izlučuje u urinu i 21% u fecesu

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.

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.

##### Stariji bolesnici

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 m<sup>2</sup>), no individualne vrijednosti klirensa nalaze se unutar raspona normalnih vrijednosti.

##### Oštećenje funkcije jetre

Srednja vrijednost klirensa kvetiapina u plazmi smanjuje 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 ishodišnog spoja u plazmi, kvetiapina, u djece i adolescenata (10-17 godina) uglavnom je bila slična onoj u odraslih, iako je C<sub>max</sub> u djece bio na gornjoj granici raspona zabilježenog u odraslih. AUC i C<sub>max</sub> 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.

### **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 izlaganja lijeku, iako još nisu još potvrđene u dugoročnom kliničkom ispitivanju, zabilježene su sljedeće devijacije: kod štakora taloženje pigmenta unutar štitnjače, kod makaki majmuna hipertrofija folikularnih stanica štitnjače, sniženje koncentracije T3 hormona u plazmi, pad koncentracije hemoglobina i pad broja crvenih i bijelih krvnih zrnaca, 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
- kalcijev hidrogenfosfat, dihidrat
- laktoza hidrat
- kukuruzni škrob
- natrijev škroboglikolat, vrst A
- magnezijev stearat
- celuloza, mikrokristalična
- talk
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni.

#### Ovojnica:

**Quelapin 25:** Opadry Pink 02B34304 (željezov oksid, crveni (E172), željezov oksid, žuti (E172), HPMC 2910/Hipromeloza 5cP (E464), titanijev dioksid (171), makrogol/PEG 400, FD+C Yellow #6/Sunset Yellow FCF Aluminium Lake (E110)).

**Quelapin 100:** Opadry Yellow 02B32696 (željezov oksid, žuti (E172), HPMC 2910/ Hipromeloza 5cP (E464), titanijev dioksid (171), makrogol / PEG 400.)

**Quelapin 200:** Opadry White 20A28735 (hidroksipropilceluloza (E463), HPMC 2910/ Hipromeloza 6cP (E464), titanijev dioksid (171), talk).

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok valjanosti

3 godine.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C u originalnom pakiranju.

### 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/Al neprozirni blister  
60 tableta (6 blistera x10 tableta).

### 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

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

Quelapin 25 mg filmom obložene tablete: HR-H-884999171  
Quelapin 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-096248557

Quelapin 200 mg filmom obložene tablete: HR-H-287569605

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

16. studeni 2010./30. studenoga 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

02.06.2021.