

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Kvetiapin PharmaS 25 mg filmom obložene tablete  
Kvetiapin PharmaS 100 mg filmom obložene tablete  
Kvetiapin PharmaS 200 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg, 100 mg ili 200 mg kvetiapina u obliku kvetiapinfumarata.

Pomoćne tvari:

1 filmom obložena tableta od 25 mg sadrži 4,00 mg laktoze hidrata  
1 filmom obložena tableta od 100 mg sadrži 16,00 mg laktoze hidrata  
1 filmom obložena tableta od 200 mg sadrži 32,00 mg laktoze hidrata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

*Kvetiapin PharmaS 25 mg filmom obložena tableta*

Bijela do skoro bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s utisnutim oznakama „E“ na jednoj i „201“ na drugoj strani. Promjer tablete je približno 5 mm, a debljina tablete je približno 2,5 mm.

*Kvetiapin PharmaS 100 mg filmom obložena tableta*

Bijela do skoro bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „E 202“ na jednoj strani. Promjer tablete je približno 8 mm, a debljina tablete je približno 4 mm.

*Kvetiapin PharmaS 200 mg filmom obložena tableta*

Ružičasta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „E 204“ na jednoj strani. Promjer tablete je približno 10 mm, a debljina tablete je približno 5,2 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Kvetiapin PharmaS 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 kvetiapiinom

## 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 PharmaS se uzima s hranom ili bez nje.

### ***Odrasli***

#### Za liječenje shizofrenije

Kvetiapin PharmaS se uzima dva puta na dan. 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, Kvetiapin PharmaS 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

Kvetiapin PharmaS se uzima jednom na dan, uvečer 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 iznosi 300 mg. U kliničkim studijama nije zamijećena dodatna korist od primjene 600 mg u usporedbi s 300 mg kvetiapina dnevno (vidjeti dio 5.1). Pojedini bolesnici mogu imati koristi od primjene doze od 600 mg dnevno. Doze veće od 300 mg treba propisati liječnik s iskustvom u liječenju bipolarnih poremećaja. Kliničke su studije pokazale da, kod opasnosti od pojave tolerancije na liječenje, u pojedinim bolesnika, treba razmotriti mogućnost smanjenja doze na minimum od 200 mg.

#### Za sprječavanje ponovne pojave epizoda bolesti u bipolarnom poremećaju

Za sprječavanje ponovne pojave maničnih ili depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju, u bolesnika kod kojih je došlo do odgovora na kvetiapin u akutnom liječenju bipolarnog poremećaja, potrebno je nastaviti 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 pri liječenju ostalim antipsihoticima, kvetiapin je potrebno oprezno davati starijim osobama, osobito u početnom razdoblju liječenja. 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.

U bolesnika starijih od 65 godina s depresivnim epizodama povezanih s bipolarnim poremećajem, djelotvornost i sigurnost primjene kvetiapina nije procijenjena.

### ***Pedijatrijska populacija***

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

### ***Oštećenje funkcije bubrega***

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

### ***Oštećenje funkcije jetre***

Kvetiapin se opsežno metabolizira u jetri i stoga ga treba oprezno davati bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre, naročito tijekom početnog razdoblja doziranja. U bolesnika s poznatim oštećenjem funkcije jetre, liječenje treba započeti dozom od 25 mg/dan. Dozu potom treba svakoga dana povećavati za po 25 do 50 mg do postizanja učinkovite doze, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika.

### **4.3 Kontraindikacije**

Kvetiapin je kontraindiciran u bolesnika koji su preosjetljivi 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 Kvetiapin PharmaS 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 u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka za tu dobnu skupinu. Klinička ispitivanja s kvetiapienom 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), 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.

Sigurnost dugotrajnog liječenja kvetiapienom i njegov učinak na rast i razvoj nisu ispitivani dulje od 26 tjedana. Učinak dugotrajnog liječenja na kognitivni i bihevioralni razvoj nije poznat.

U placebo kontroliranim kliničkim studijama kod djece i adolescenata koji su primali kvetiapin za liječenje shizofrenije, bipolarnu maniju i bipolarnu depresiju, kvetiapin je u usporedbi s onima koji su primali placebo bio povezan s povećanom incidencijom ekstrapiramidalnih simptoma (vidjeti dio 4.8).

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

Depresija koja se javlja u bipolarnom poremećaju povezana je s povećanim rizikom od pojave suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaja povezanih sa suicidom). Taj rizik postoji sve do postizanja izrazite remisije. Budući da poboljšanje ne mora nastupiti tijekom prvih nekoliko, pa ni više tjedana liječenja, bolesnika treba pažljivo pratiti sve dok se ne postigne poboljšanje. 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 kvetiapienom, 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 pažljivo nadzirati tijekom liječenja. Meta-analiza placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika sa 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 ako 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 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 (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*

Kao i pri liječenju ostalim antipsihoticima, moguća je pojava tardivne diskinezije prilikom liječenja kvetiapinom. Ako nastupe znakovi i simptomi koji upućuju na tardivnu diskineziju, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja kvetiapinom. Simptomi tardivne diskinezije se mogu pogoršati ili pojačati nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.8).

#### *Somnolencija i omaglica*

Liječenje kvetiapinom povezano je sa somnolencijom i povezanim simptomima, kao što je sedacija (vidjeti dio 4.8). U kliničkim studijama u kojima je kvetiapin primjenjivan za liječenje bolesnika koji boluju od bipolarne depresije, ovi simptomi su se obično javljali tijekom prva tri dana liječenja i bili su blagog do umjerenog intenziteta. Bolesnici sa somnolencijom jačeg intenziteta trebaju češći nadzor tijekom najmanje 2 tjedna od pojave somnolencije ili dok se simptomi ne poboljšaju. Kod takvih bolesnika će možda biti potrebno razmotriti prekid liječenja.

#### *Ortostatska hipotenzija*

Liječenje kvetiapinom je povezano s ortostatičnom preosjetljivošću 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 je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika s kardiovaskularnom bolešću, cerebrovaskularnom bolešću te pri ostalim stanjima koja stvaraju sklonost za hipotenziju.

Ako dođe do ortostatične preosjetljivosti, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili postupnije titriranje doze, osobito u bolesnika s podležućom kardiovaskularnom bolešću.

### *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 pri liječenju ostalim antipsihoticima, nužan je oprez u bolesnika s anamnezom napadaja (vidjeti dio 4.8).

### *Neuroleptički maligni sindrom*

Neuroleptički maligni sindrom povezuje se s primjenom antipsihotika, uključujući i kvetiapin (vidjeti dio 4.8). Klinički se manifestira hipertermijom, promjenama mentalnog statusa, ukočenošću mišića, nestabilnošću autonomnog živčanog sustava i povećanom vrijednošću kreatinfosfokinaze. U takvim slučajevima liječenje kvetiapienom treba prekinuti te poduzeti odgovarajuće terapijske mjere.

### *Teška neutropenija i agranulocitoza*

Pojava teške neutropenije (broj neutrofilnih leukocita  $<0,5 \times 10^9/L$ ) je zabilježena tijekom kliničkih ispitivanja s kvetiapienom. U većini se slučajeva teška neutropenija javljala unutar nekoliko mjeseci od početka liječenja. Nije bilo jasne povezanosti s primijenjenom dozom kvetiapina.

Tijekom primjene nakon stavljanja lijeka u promet, neki slučajevi su bili fatalni.

Mogući faktori rizika za pojavu neutropenije tijekom liječenja kvetiapienom, su postojeći niži broj bijelih krvnih stanica (leukocita) u trenutku započinjanja liječenja, kao i prisutnost neutropenije uzrokovane lijekovima u anamnezi bolesnika. Ipak, bilo je slučajeva pojave kod bolesnika bez prethodno postojećih faktora rizika. Primjenu kvetiapina treba 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.

### *Interakcije*

Vidjeti i dio 4.5.

Istodobna primjena kvetiapina sa snažnim induktorima jetrenih enzima kao što su karbamazepin ili fenitoin, jako smanjuje koncentraciju kvetiapina u plazmi, što može utjecati na djelotvornost liječenja kvetiapienom. Kod bolesnika koji su već pod terapijom induktorima jetrenih enzima, liječenje kvetiapienom se preporuča samo u slučaju kada liječnik smatra da prednosti kvetiapina premašuju potencijalni rizik prekida terapije induktorom jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postupno, te ako je neophodno, zamjeni s ne-iduktorom (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 sa ketoacidozom ili komom zabilježeni su rijetko, uključujući i neke smrtne 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 bilo kojim antipsihotikom, uključujući kvetiapin, treba 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 treba redovito pratiti zbog pogoršanja kontrole glukoze. Tjelesnu težinu treba redovito kontrolirati.

#### *Lipidi*

U kliničkim ispitivanjima kvetiapina primijećen je porast razine triglicerida, LDL-a i ukupnog kolesterola te sniženje razine HDL kolesterola (vidjeti dio 4.8). Promjene u razini lipida se trebaju 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 kvetiapiinom 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 pri primjeni drugih antipsihotika, potreban je oprez pri uporabi kvetiapina u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima ili u bolesnika u čijoj obiteljskoj anamnezi postoji podatak o produljenju QT intervala. Također je potreban oprez pri uporabi 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 kvetiapiinom. U bolesnika u kojih se sumnja na kardiomiopatiju ili miokarditis treba ponovno procijeniti liječenje kvetiapiinom..

#### *Reakcije ustezanja*

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

#### *Stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom*

Kvetiapiin nije odobren za liječenje psihoze povezane s demencijom.

Otpriblike trostruko povećanje rizika od nastanka cerebrovaskularnih štetnih događaja zabilježeno je u placebom kontroliranim randomiziranim ispitivanjima u populaciji oboljele od demencije, uz neke atipične antipsihotike..

Mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat. Povećanje rizika ne može se isključiti za druge antipsihotike ili drugu populaciju bolesnika. Kvetiapiin treba s oprezom primjenjivati u bolesnika s rizičnim faktorima za razvoj moždanog udara.

U meta-analizi atipičnih antipsihotika, zabilježen je povećan rizik od smrti kod starijih bolesnika koji pate od psihoze povezane s demencijom u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je uzimala placebo. Međutim, 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), učestalost smrtnih ishoda u skupini bolesnika koji su uzimali kvetiapiin 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 uzročno-posljedičnu vezu između liječenja kvetiapiinom i smrtnog ishoda kod starijih bolesnika s demencijom.

#### *Disfagija*

Disfagija (vidjeti dio 4.8) je zabilježena tijekom liječenja kvetiapiinom. Kvetiapiin 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. Bolesnicima s opstrukcijom crijeva/ileusom treba upravljati pažljivim praćenjem i hitnom skrbi.

#### *Venska tromboembolija (VTE)*

Slučajevi venske tromboembolije prijavljeni su kod liječenja antipsihotičnim lijekovima. Kako bolesnici koji se liječe tim lijekovima često imaju stečene rizične faktore za vensku tromboemboliju, treba ih na vrijeme prepoznati, prije i za vrijeme liječenja kvetiapienom, te poduzeti preventivne mjere.

#### *Pankreatitis*

Pankreatitis je bio prijavljen u kliničkim ispitivanjima i 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 je poznato 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, kombiniranu terapiju su bolesnici dobro podnosili (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Podaci su pokazali aditivni učinak kombinacije u trećem tjednu liječenja.

#### *Laktoza*

Kvetiapin PharmaS tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima intolerancije galaktoze, nedostatka laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze, ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

#### *Pogrešna upotreba i zloupotreba*

Prijavljeni su slučajevi pogrešne upotrebe i zloupotrebe. Potreban je oprez prilikom propisivanja kvetiapina pacijentima s anamnezom zloupotrebe alkohola i lijekova.

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

Budući da kvetiapin prvenstveno djeluje na središnji živčani sustav, treba ga oprezno primjenjivati u kombinaciji s ostalim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav, kao i s alkoholom.

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je enzim koji je poglavito odgovoran za metabolizam kvetiapina posredovan citokromom P450. U istraživanju interakcija, provedenom na skupini zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena kvetiapina (u dozi od 25 mg) s ketokonazolom, inhibitorom CYP3A4, uzrokovala je peterostruko do osmerostruko povećanje površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC; od engl. Area Under Curve) za kvetiapin. 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, primijenjenog i višekratnim dozama prije ili istodobno s karbamazepinom (induktorom jetrenih enzima), istodobna primjena karbamazepina značajno je povećala klirens kvetiapina. Ovo povećanje klirensa smanjilo je sustavnu izloženost kvetiapienu (određenu preko AUC) 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 kvetiapienom.

Istodobnim uzimanjem kvetiapina i fenitoina (drugog induktora mikrosomskih enzima) značajno se povećao klirens kvetiapina za približno 450%.

Bolesnici koji uzimaju induktore jetrenih enzima, liječenje kvetiapienom mogu započeti samo ako liječnik smatra da je korist od primjene kvetiapina veća od prekida terapije induktorom jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postupno, te ako je neophodno, zamjeni s lijekom ne-induktorom poput natrijeva valproata (vidjeti dio 4.4).

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

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

Farmakokinetika kvetiapina nije se promijenila kad se davao istodobno s cimetidinom.

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

U šestotjednom randomiziranom ispitivanju u kojem se uspoređivala primjena litija i lijeka kvetiapin tableta s produljenim oslobađanjem naspram placeba i lijeka kvetiapin tableta 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.

Osnovne interakcijske studije s uobičajenim kardiovaskularnim lijekovima nisu provedene.

Oprez je potreban kada se kvetiapin primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da uzrokuju poremećaj 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 nakon poroda postoji rizik od nuspojava, uključujući ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja, koji mogu varirati u težini i trajanju nakon poroda. Prijavljeni su agitacija, hipertonijska,



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 Neklinički podaci o sigurnosti primjene).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Obzirom na primarni učinak kvetiapina na središnji živčani sustav, kvetiapin može biti smetnja za aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu pozornost. Stoga se bolesnicima ne savjetuje upravljanje vozilima i 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.

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

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

#### Poremećaji krvi i limfnog sustava

<i>Vrlo često:</i>	smanjena razina hemoglobina <sup>22</sup>
<i>Često:</i>	leukopenija <sup>1</sup> , smanjen broj neutrofila, povećana razina eozinofila <sup>27</sup>
<i>Manje često:</i>	trombocitopenija, anemija, smanjen broj trombocita <sup>13</sup>
<i>Rijetko:</i>	agranulocitoza <sup>26</sup>
<i>Nepoznato:</i>	neutropenija <sup>1</sup>

#### Poremećaji imunološkog sustava

<i>Manje često:</i>	preosjetljivost (uključujući alergijske kožne reakcije)
<i>Vrlo rijetko:</i>	anafilaktička reakcija <sup>5</sup>

#### Endokrini poremećaji

<i>Često:</i>	hiperprolaktinemija <sup>15</sup> , smanjenja razine ukupnog T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , smanjenja razine slobodnog T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , smanjenja razine ukupnog T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , povećanja razine TSH <sup>24</sup>
<i>Manje često:</i>	smanjenje razine slobodnog T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , hipotireoza <sup>21</sup>
<i>Vrlo rijetko:</i>	neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

*Vrlo često:* povećanja razine triglicerida u serumu<sup>10,30</sup>, povećanja razine ukupnog kolesterola (prvenstveno LDL kolesterola)<sup>11,30</sup>, smanjenja razine HDL kolesterola<sup>17,30</sup>, povećanje tjelesne težine<sup>8,30</sup>  
*Često:* pojačan apetit, povećanje razine glukoze u krvi do hiperglikemijskih razina<sup>6,30</sup>  
*Manje često:* hiponatrijemija<sup>19</sup>, šećerna bolest<sup>1,5</sup>  
*Rijetko:* metabolički sindrom<sup>29</sup>  
*Vrlo rijetko:* egzacerbacija postojeće šećerne bolesti

#### Psihijatrijski poremećaji

*Često:* neuobičajeni snovi i noćne more, suicidalne misli i suicidalno ponašanje<sup>20</sup>  
*Rijetko:* somnambulizam i srodne reakcije poput govora u snu i poremećaja prehrane povezanog sa spavanjem

#### Poremećaji živčanog sustava

*Vrlo često:* omaglica<sup>4,16</sup>, somnolencija<sup>2,16</sup>, glavobolja, ekstrapiramidni simptomi<sup>1,21</sup>  
*Često:* dizarija  
*Manje često:* napadaj<sup>1</sup>, sindrom nemirnih nogu, tardivna diskinezija<sup>1,5</sup>, sinkopa<sup>4,16</sup>

#### Srčani poremećaji

*Često:* tahikardija<sup>4</sup>, palpitacije<sup>23</sup>  
*Manje često:* produljenje QT intervala<sup>1,12,18</sup>, bradikardija<sup>32</sup>

#### Poremećaji oka

*Često:* zamagljen vid

#### Krvožilni poremećaji

*Često:* ortostatična preosjetljivost<sup>4,16</sup>  
*Rijetko:* venska tromboembolija<sup>1</sup>

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

*Često:* dispneja<sup>23</sup>  
*Manje često:* rinitis

#### Poremećaji probavnog sustava

*Vrlo često:* suha usta  
*Često:* konstipacija, dispepsija, povraćanje<sup>25</sup>  
*Manje često:* disfagija<sup>7</sup>  
*Rijetko:* pankreatitis<sup>1</sup>, opstrukcija crijeva/ileus

#### Poremećaji jetre i žuči

*Često:* povećanja razine alanin aminotransferaze (ALT) u serumu<sup>3</sup>, povećanja razine gama-GT<sup>3</sup>  
*Manje često:* povećanja razine aspartat aminotransferaze (AST) u serumu<sup>3</sup>  
*Rijetko:* žutica<sup>5</sup>, hepatitis

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

*Vrlo rijetko:* angioedem<sup>5</sup>, Stevens-Johnsonov sindrom<sup>5</sup>  
*Nepoznato:* toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

*Vrlo rijetko:* rabdomioliza

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

*Manje često:* retencija mokraće

### Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

*Nepoznato:* sindrom ustezanja kod novorođenčadi<sup>31</sup>

### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

*Manje često:* seksualna disfunkcija

*Rijetko:* prijavizam, galaktoreja, oticanje dojki, menstrualni poremećaj

### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

*Vrlo često:* simptomi ustezanja (prekida primjene lijeka)<sup>1,9</sup>

*Često:* blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija

*Rijetko:* neuroleptički maligni sindrom<sup>1</sup>, hipotermija

### Pretrage

*Rijetko:* povećanja razine kreatin fosfokinaze u krvi<sup>14</sup>

---

<sup>1</sup> Vidjeti dio 4.4.

<sup>2</sup> Do pojave somnolencije obično dolazi tijekom prva dva tjedna uzimanja lijeka i ona općenito prolazi tijekom daljnjeg uzimanja kvetiapina.

<sup>3</sup> Asimptomatske povećane vrijednosti (pomak sa normalnih na  $\geq 3 \times \text{ULN}$  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 daljnje primjene kvetiapina.

<sup>4</sup> Kao što je slučaj i s ostalim antipsihoticima koji blokiraju aktivnost alfa<sub>1</sub> adrenergičnih receptora, kvetiapin može izazvati ortostatsku hipotenziju, povezanu s omaglicom, tahikardijom, te u nekih bolesnika, sa sinkopom, posebice tijekom razdoblja početne titracije doze lijeka (vidjeti dio 4.4).

<sup>5</sup> Izračun učestalosti ovih nuspojava je temeljen samo na osnovu podataka iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

<sup>6</sup> 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 (Ta su povećanja obično reverzibilna tijekom daljnjeg uzimanja kvetiapina.  $\geq 11,1$  mmol/L).

<sup>7</sup> Povećanje stope disfagije kod liječenja kvetiapienom u usporedbi s placebom uočena je jedino u kliničkim ispitivanjima u liječenju bipolarnе depresije.

<sup>8</sup> Temeljeno na  $>7\%$  povećanju tjelesne težine od osnovne vrijednosti, u odraslih bolesnika, uglavnom tijekom prvih tjedana liječenja.

<sup>9</sup> 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. Učestalost ovih reakcija je značajno smanjena tjedan dana nakon prestanka uzimanja lijeka.

<sup>10</sup> Barem jednom izmjerena vrijednost triglicerida  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2,258$  mmol/L) kod bolesnika od 18 godina i starijih ili  $\geq 150$  mg/dL ( $\geq 1,694$  mmol/L) kod bolesnika mlađih od 18 godina.

<sup>11</sup> Barem jednom izmjerena vrijednost kolesterola  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6,2064$  mmol/L) kod bolesnika od 18 godina i starijih ili  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 5,172$  mmol/L) kod bolesnika mlađih od 18 godina. Povećanje vrijednosti LDL kolesterola od  $\geq 30$  mg/dL ( $\geq 0,769$  mmol/L) zamijećeno je vrlo često. Srednja vrijednost promjene kod tih bolesnika koji su imali ovo povećanje iznosila je 41,7 mg/dL ( $\geq 1,07$  mmol/L).

<sup>12</sup> Vidi tekst dolje.

<sup>13</sup> Barem jednom izmjerena vrijednost broja trombocita  $\leq 100 \times 10^9/L$ .

<sup>14</sup> Temeljeno na prijavljenim štetnim događajima porasta kreatin fosfokinaze u krvi u kliničkim ispitivanjima, a koji nisu povezani s neuroleptičkim malignim sindromom.

<sup>15</sup> Razina prolaktina (bolesnici stariji od 18 godina): muškarci:  $>20$   $\mu\text{g/L}$  ( $>869,56$  pmol/L); žene:  $>30$   $\mu\text{g/L}$  ( $>1304,34$  pmol/L), u bilo kojem trenutku.

<sup>16</sup> Može uzrokovati padove.

<sup>17</sup> Vrijednost HDL kolesterola: muškarci:  $<40$  mg/dL ( $<1,025$  mmol/L); žene:  $<50$  mg/dL ( $<1,282$  mmol/L), u bilo kojem trenutku.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Barem jednom izmjeren pomak sa  $>132$  mmol/L na  $\leq 132$  mmol/L.

<sup>20</sup> Slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja su prijavljeni za vrijeme terapije kvetiapiinom ili ubrzo nakon prestanka liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

<sup>21</sup> Vidjeti dio 5.1

<sup>22</sup> Snižene 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 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.

<sup>23</sup> Slučajevi su se često pojavljivali uz postojeću tahikardiju, omaglicu, ortostatičnu preosjetljivost i/ili podležeću srčanu/respiratornu bolest.

<sup>24</sup> 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  $T_4$ , 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  $>5$  mIU/L u bilo kojem trenutku.

<sup>25</sup> Temeljeno na povećanoj stopi povraćanja kod starijih bolesnika ( $\geq 65$  godina).

<sup>26</sup> Na temelju pomaka u neutrofilima sa  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  kao početne vrijednosti 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).

<sup>27</sup> 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.

<sup>28</sup> 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.

<sup>29</sup> Temeljeno na prijavama štetnog događaja metaboličkog sindroma iz svih kliničkih ispitivanja s kvetiapiinom.

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

<sup>31</sup> Vidjeti dio 4.6.

<sup>32</sup> Može se javiti na početku ili ubrzo nakon početka terapije i može biti praćena hipotenzijom i/ili sinkopom. Učestalost se temelji na prijavama bradikardije i s njom povezanih događaja u kliničkim ispitivanjima kvetiapina.

---

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.. Niže su nabrojane nuspojave koje se češće javljaju kod djece i adolescenata (10 do 17 godina) nego kod odraslih ili one koje nisu zamijećene kod odraslih.

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

#### Endokrini poremećaji

*Vrlo često:* povećanja razine prolaktina<sup>1</sup>

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

*Vrlo često:* pojačan apetit

#### Poremećaji živčanog sustava

*Vrlo često:* ekstrapiramidalni simptomi<sup>3,4</sup>  
*Često:* sinkopa

#### Krvožilni poremećaji

*Vrlo često:* povišenja krvnog tlaka<sup>2</sup>

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

*Često:* rinitis

#### Poremećaji probavnog sustava

*Vrlo često:* povraćanje

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

*Često:* razdražljivost<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Vrijednosti prolaktina (bolesnici mlađi od 18 godina): dječaci: >20 µg/L (>869,56 pmol/L); djevojčice: >26 µg/L (>1130,428 pmol/L), u bilo kojem trenutku. Manje od 1% bolesnika je imalo povećanje vrijednosti prolaktina >100 µg/L.

<sup>2</sup> Temeljeno na pomacima iznad klinički značajnog praga (preuzeto iz „National Institutes of Health criteria“) ili povećanju vrijednosti >20 mmHg za sistolički tlak ili >10 mmHg za dijastolički tlak u bilo koje vrijeme u dvije akutne (3-6 tjedana) placebo kontrolirane kliničke studije liječenja djece i adolescenata.

<sup>3</sup> Učestalost je u skladu s onim primijećenim u odraslih, ali u djece i adolescenata nuspojave mogu biti povezane s drugačijim kliničkim implikacijama u usporedbi s odraslima.

<sup>4</sup> 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:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

## **4.9 Predoziranje**

### *Simptomi*

Općenito, prijavljeni znaci i simptomi su bili rezultat prenatrženih poznatih farmakoloških učinaka djelatne tvari: omamljenost i sedacija, tahikardija i hipotenzija.

Predoziranje može dovesti do produljenja QT-intervalu, napadaja, stanja status epilepticus, rabdomiolize, respiratorne depresije, retencije urina, konfuzije, delirija, i/ili agitacije, kome i smrti.

U bolesnika koji od ranije boluju od teških kardiovaskularnih bolesti, rizik od očitovanja učinaka predoziranja može biti povećan (vidjeti dio 4.4 Ortostatska hipotenzija).

### *Zbrinjavanje predoziranja*

Nema specifičnog antidota za kvetiapin. U slučajevima teških znakova valja uzeti u obzir mogućnost djelovanja više 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 praćenje EKG-a). To se ne preporučuje kao standardno liječenje, zbog potencijalnog negativnog učinka fizostigmina na srčanu provodljivost. Fizostigmin se može primijeniti ako nema EKG aberacija. Fizostigmin se ne smije primjenjivati u slučaju disritmija, bilo kojeg stupnja srčanog bloka ili proširenja QRS intervala.

Premda se prevencija apsorpcije u slučaju predoziranja nije istraživala, u slučaju teškog otrovanja indicirano je napraviti ispiranje želuca ako je moguće unutar sat vremena od ingestije lijeka. Također je potrebno razmotriti mogućnost primjene aktivnog ugljena.

U slučaju predoziranja kvetiapiinom, 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 kvetiapiinom.

Bolesnika treba pažljivo i stalno nadzirati do njegova oporavka.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

*Farmakoterapijska skupina:* antipsihotici

*ATK oznaka:* N05A H04

#### *Mehanizam djelovanja*

Kvetiapiin je atipični antipsihotik. Kvetiapiin i aktivni metabolit u ljudskoj plazmi, norkvetiapiin, djeluju na široki raspon neurotransmiterskih receptora. Kvetiapiin i norkvetiapiin pokazuju afinitet za moždane serotoninске (5HT<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 te slabijim ekstrapiramidnim nuspojavama (EPS) kvetiapiina u usporedbi s tipičnim antipsihoticima.

Kvetiapiin i norkvetiapiin nemaju značajnijeg afiniteta za receptore benzodiazepina, ali pokazuju visoki afinitet za histaminergičke i adrenergičke  $\alpha_1$ - receptore, umjeren afinitet za adrenergičke  $\alpha_2$ -receptore te umjeren do visok afinitet za nekoliko muskarinskih receptora.

Moguće je da inhibicija noradrenalinskog prijenosnika i djelomični agonistički učinak norkvetiapiina na mjesta 5HT<sub>1A</sub> receptora pridonosi terapijskoj djelotvornosti kvetiapiina kao antidepresiva.

#### *Farmakodinamički učinci*

Kvetiapiin je djelatan u testu 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 D<sub>2</sub> receptora.

U nekliničkim ispitivanjima prediktivnim za ekstrapiramidne simptome (EPS), kvetiapiin za razliku od tipičnih antipsihotika ima atipični profil. Kvetiapiin ne dovodi do preosjetljivosti dopaminskih D<sub>2</sub> receptora nakon kronične primjene.

Kvetiapiin 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, kvetiapiin 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

U tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja, u bolesnika sa shizofrenijom koji su primali različite doze kvetiapina nije postojala razlika u pojavi ekstrapiramidnih simptoma (EPS) ili potrebi za istodobnom primjenom antikolinergika u grupama u kojima su bolesnici primali kvetiapin ili placebo. U placebom kontroliranom ispitivanju s fiksnim dozama kvetiapina (u rasponu od 75 do 750 mg/dan), 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, a čiji je cilj bio ispitivanje učinkovitosti različitih doza kvetiapina do doze od 800 mg/dan u liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda (u monoterapiji s po dvije doze kvetiapina, ili kvetiapin korišten u kombinaciji s litijem ili divalproksom), nisu uočene razlike u pojavi 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 nad placebo 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 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/dan i otprilike 85% bolesnika koji su odgovorili na liječenje primali su doze u rasponu od 400 do 800 mg/dan.

U četiri kliničke studije, u trajanju od 8 tjedana, kod bolesnika s umjerenim do teškim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju tip I ili tip 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 kvetiapin tableta 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 placebo djelotvorno u liječenju simptoma depresije, ali ne i simptoma manije.

Provedena su dva ispitivanja u kojima su se procjenjivale kvetiapin tablete u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja u svrhu sprječavanja ponovne pojave bolesti, u bolesnika s maničnim, depresivnim ili mješovitim epizodama. Kombinacija sa kvetiapinom 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 kombinirano liječenje 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 kvetiapin tableta s produljenim oslobađanjem naspram placeba i lijeka kvetiapin tableta 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 jednoj dugotrajnoj kliničkoj studiji (trajanje liječenja do 2 godine), u kojoj je evaluirano sprječavanje ponovne pojave u bolesnika s maničnim, depresivnim ili mješovitim epizodama, kvetiapin se pokazao superiornim 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 grupi koja je dobivala kvetiapin, 208 (51,5%) u placebo grupi i 95 (26,1%) u grupi koja je liječena litijem. Rezultati pokazuju da zamjena terapije litijem u bolesnika koji su dobro reagirali na kvetiapin, nije povezana s produljenjem vremena do ponovne pojave epizode poremećaja raspoloženja.

Klinička ispitivanja su pokazala da su kvetiapin tablete učinkovite u liječenju shizofrenije i manije kada se uzimaju 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, placebo 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, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u velikom depresivnom poremećaju i bipolarnoj depresiji. U kratkoročnim, placebo kontroliranim ispitivanjima bipolarnu depresiju 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 tablete s produljenim oslobađanjem i 3,2% za placebo. U kratkoročnim, placebo kontroliranim monoterapijskim kliničkim ispitivanjima kod starijih bolesnika s velikim depresivnim poremećajem, skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma je bila 9,0% za kvetiapin tablete 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 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 lijeka kvetiapin tablete s produljenim oslobađanjem naspram placeba i lijeka kvetiapin tablete s produljenim oslobađanjem u odraslih bolesnika s akutnom manijom, ukazalo je na to da kombinacija lijeka kvetiapin tablete s



produljenim oslobađanjem i litija uzrokuje više štetnih događaja (63% naspram 48% kod primjene lijeka kvetiapin tablete 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 tablete s produljenim oslobađanjem s litijem (12,7%) nego u skupini koja je primala kvetiapin tablete 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 sa 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 niže 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 (placebo 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 niže 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 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 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 sa kvetiapiinom (4%) u usporedbi s risperidonom (10%) kod bolesnika s barem 21 mjesecom izloženosti.

#### *Pedijatrijska populacija*

#### Klinička djelotvornost

Djelotvornost i sigurnost primjene kvetiapina u liječenju manije, ispitivana je u placebom kontroliranoj studiji, u trajanju od tri tjedna (n=284 bolesnika iz SAD-a, dob bolesnika=10-17 godina). Otprilike 45% populacije bolesnika dodatno je imalo i dijagnozu poremećaja pažnje s hiperaktivnošću (ADHD). U drugoj placebom kontroliranoj studiji, u trajanju od 6 tjedana, kvetiapin je ispitivan u liječenju shizofrenije (n=222, dob bolesnika=13-17 godina). Bolesnici s poznatim slabijim odgovorom na liječenje kvetiapienom su bili izuzeti u obje studije. Liječenje kvetiapienom 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) iznosila je -5,21 za bolesnike liječene sa 400 mg/dan kvetiapina i -6,56 za one koji su primali 600 mg/dan kvetiapina. Stopa odgovora (poboljšanje  $\geq$  50% prema YMRS skali) zabilježena je kod 64% liječenih sa 400 mg/dan i 58% onih koji su primali 600 mg/dan kvetiapina, te 37% u placebo grupi.

U ispitivanju shizofrenije razlika u LS srednjoj vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata bodovanja PANSS ljestvice (djelatna tvar minus placebo), iznosila je -8,16 za bolesnike liječene sa 400 mg/dan i -9,29 za one liječene sa 800 mg/dan kvetiapina. Ni najniža (400 mg/dan) niti najviša (800 mg/dan) doza kvetiapina nisu pokazale superiorniji učinak u odnosu na placebo, uzimajući u obzir postotak bolesnika kod kojih je došlo do odgovora na liječenje, definiran kao  $\geq$ 30%-tno smanjenje od osnovne vrijednosti ukupnog rezultata prema PANSS skali. Brojčano niža stopa odgovora na liječenje visokim dozama kvetiapina uočen je kod liječenja i manije i shizofrenije.

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

Podaci o održavanju učinka ili sprječavanju ponovnih pojava epizoda nisu dostupni za ovu dobnu skupinu.

#### Klinička sigurnost

U prethodno opisanim kratkoročnim pedijatrijskim ispitivanjima kvetiapina, stope ekstrapiramidnih simptoma (EPS) 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 12,5% naspram 6% 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 dio 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*

Kvetiapin se nakon oralne uporabe dobro apsorbira i opsežno metabolizira.

Uzimanje hrane ne utječe znatnije na bioraspoloživost kvetiapina. Vršne molarne koncentracije aktivnog metabolita norkvetiapina u stanju dinamičke ravnoteže iznose 35% koncentracije kvetiapina. Farmakokinetika kvetiapina i norkvetiapina je linearna unutar odobrenog raspona doza.

### *Distribucija*

Oko 83 % kvetiapina veže se na 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.

Oko 73 % radioaktivnosti izluči se urinom, a 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 5 do 50 puta većih od onih zabilježenih u rasponu doza od 300 do 800 mg/dan u ljudi. Na osnovu ovih *in vitro* rezultata, nije vjerojatno da će usporedna primjena kvetiapina s drugim lijekom izazvati klinički signifikantnu inhibiciju citokromom P450 reguliranog metabolizma tog drugog lijeka. Iz ispitivanja na životinjama, pokazalo se da kvetiapin može inducirati enzime citokroma P450. U posebnoj studiji interakcije, 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 udjel slobodnog kvetiapina i aktivnog humanog metabolita iz plazme, norkvetiapina izlučenog u urinu iznosi manje od 5%.

### *Posebne skupine bolesnika*

#### Spol

Kinetika kvetiapina se ne razlikuje kod muškaraca i žena.

#### Stariji bolesnici

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

#### Oštećenje funkcije bubrega

Srednja vrijednost plazmatskog klirensa kvetiapina smanjuje se za oko 25% u bolesnika s teško oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), no individualne vrijednosti klirensa nalaze se unutar raspona normalnih vrijednosti.

#### Oštećenje funkcije jetre

Srednja vrijednost klirensa kvetiapina smanjuje za otprilike 25% u osoba s poznatim oštećenjem 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.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U seriji *in vitro* i *in vivo* studija, genotoksičnost kvetiapina nije bila dokazana.

Na laboratorijskim životinjama, pri klinički relevantnim dozama izlaganja lijeku, iako još nisu potvrđene u dugotrajnom kliničkom istraživanju, zabilježene su sljedeće devijacije: kod štakora taloženje pigmenta unutar štitnjače; kod makaki majmuna hipertrofija folikularnih stanica štitnjače, sniženje koncentracije  $T_3$  hormona u plazmi, smanjena koncentracija hemoglobina i smanjeni broj crvenih i bijelih krvnih zrnaca; a kod pasa zamućenje leće i katarakte (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**

#### Kvetiapin PharmaS 25 mg filmom obložene tablete

*Jezgra tablete:*

celuloza, mikrokristalična;  
laktoza hidrat;  
natrijev škroboglikolat, vrst A;  
povidon (K-90);  
magnezijev stearat;  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

*Film ovojnica:*

Opadry II 33G28523 bijela;  
hipromeloza 2910 (E 464);  
titanijev dioksid (E 171);  
laktoza hidrat;  
makrogol 3350;  
triacetin

#### Kvetiapin PharmaS 100 mg filmom obložene tablete

*Jezgra tablete:*

celuloza, mikrokristalična;  
laktoza hidrat;  
natrijev škroboglikolat, vrst A;  
povidon (K-90);  
magnezijev stearat;  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

*Film ovojnica:*

Opadry II 33G28523 bijela:  
hipromeloza 2910 (E 464);  
titanijev dioksid (E 171);  
laktoza hidrat;  
makrogol 3350;  
triacetin

Kvetiapin PharmaS 200 mg filmom obložene tablete

*Jezgra tablete:*

celuloza, mikrokristalična;  
laktoza hidrat;  
natrijev škroboglikolat, vrst A;  
povidon (K-90);  
magnezijev stearat;  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

*Film ovojnica:*

Opadry II 33G28523 bijela i Opadry II 33G24283 ružičasta:  
hipromeloza 2910 (E 464);  
titanijev dioksid (E 171);  
laktoza hidrat;  
makrogol 3350;  
triacetin;  
željezov oksid crveni (E 172);  
željezov oksid žuti (E 172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

5 godina

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

60 (6x10) filmom obloženih tableta u PVC/PVDC//Al blisteru

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PharmaS d.o.o.  
Radnička cesta 47  
10 000 Zagreb

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Kvetiapin PharmaS 25 mg filmom obložene tablete: HR-H-350411389  
Kvetiapin PharmaS 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-159403822  
Kvetiapin PharmaS 200 mg filmom obložene tablete: HR-H-395032040

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

05. rujan 2011. / 29. listopada 2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Listopad, 2016.