

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Kvetiapin XR PharmaS 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Kvetiapin XR PharmaS 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Kvetiapin XR PharmaS 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Kvetiapin XR PharmaS 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kvetiapin XR PharmaS 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 50 mg kvetiapina u obliku kvetiapinfumarata.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 140,925 mg laktoze hidrata

Kvetiapin XR PharmaS 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 200 mg kvetiapina u obliku kvetiapinfumarata.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 40,700 mg laktoze hidrata

Kvetiapin XR PharmaS 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 300 mg kvetiapina u obliku kvetiapinfumarata.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 61,050 mg laktoze hidrata

Kvetiapin XR PharmaS 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 400 mg kvetiapina u obliku kvetiapinfumarata.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 81,400 mg laktoze hidrata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Kvetiapin XR PharmaS 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Boje breskve, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „Q50“ na jednoj strani, promjera 11,2 mm.

Kvetiapin XR PharmaS 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Žuta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „I2“ na jednoj strani, promjera 9,6 mm.

Kvetiapin XR PharmaS 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Svijetlo žuta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „Q300“ na jednoj strani, promjera 11,2 mm.

Kvetiapin XR PharmaS 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Bijela, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „I4“ na jednoj strani, promjera 12,8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kvetiapin XR PharmaS tablete s produljenim oslobađanjem indicirane su 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.
- dodatna terapija velikih depresivnih epizoda u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem (engl. *Major Depressive Disorder*, MDD) koji su imali suboptimalni odgovor na monoterapiju antidepresivima (vidjeti dio 5.1.). Prije početka liječenja, kliničari moraju uzeti u obzir sigurnosni profil lijeka Kvetiapin XR PharmaS tablete s produljenim oslobađanjem (vidjeti dio 4.4.)

4.2. Doziranje i način primjene

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

Kvetiapin XR PharmaS tablete s produljenim oslobađanjem se uzimaju jednom dnevno, bez hrane. Tablete se moraju progutati cijele, ne smije ih se prepoloviti, žvakati ili smrviti.

Odrasli

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

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

Za liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju

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

Za sprječavanje ponovne pojave epizoda bolesti u bipolarnom poremećaju

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

Za dodatno liječenje velikih depresivnih epizoda u velikom depresivnom poremećaju

Kvetiapin XR PharmaS potrebno je uzeti prije spavanja. Dnevna doza na početku terapije je 50 mg prvi i drugi dan, i 150 mg treći i četvrti dan. Antidepresivni učinak je opažen pri dozama od 150 i 300

mg/dan u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima kao dodatna terapija (s amitriptilinom, bupropionom, citalopramom, duloksetinom, escitalopramom, fluoksetinom, paroksetinom, sertralinom i venlafaksinom – vidjeti dio 5.1.), i pri dozi od 50 mg/dan u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima kao monoterapija. Postoji povećan rizik od štetnih događaja pri višim dozama. Stoga kliničari trebaju koristiti za liječenje najnižu učinkovitu dozu, počevši od 50 mg/dan. Potreba za povećanjem doze sa 150 na 300 mg/dan treba se temeljiti prema procjeni pojedinog bolesnika.

Prebacivanje s kvetiapin tableta s trenutnim oslobađanjem na kvetiapin tablete s produljenim oslobađanjem

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

Starije osobe

Kao i pri primjeni drugih antipsihotika i antidepresiva, starijim bolesnicima Kvetiapin XR PharmaS mora se davati s oprezom, naročito u početnom razdoblju doziranja. Brzina titriranja doze lijeka Kvetiapin XR PharmaS možda će trebati biti sporija, a dnevna terapijska doza niža od one koja se primjenjuje mlađim bolesnicima. Srednja vrijednost plazmatskog klirensa kvetiapina u starijih bolesnika smanjena je za 30-50% u usporedbi s mlađim bolesnicima. U starijih bolesnika mora se započeti dozom od 50 mg dnevno. Dozu se može povećavati za 50 mg dnevno do postizanja učinkovite doze, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti kod pojedinog bolesnika.

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

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

4.3. Kontraindikacije

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

Kontraindicirana je istodobna primjena s inhibitorima 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 XR PharmaS ima nekoliko indikacija, sigurnosni profil lijeka mora se razmotriti uzimajući u obzir dijagnozu pojedinog bolesnika i dozu koja se primjenjuje.

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

Pedijatrijska populacija

Ne preporuča 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 kvetiapiinom dodatno su pokazala, uz poznati sigurnosni profil lijeka u odraslih (vidjeti dio 4.8.), da se određeni štetni događaji pojavljuju s većom učestalošću u djece i adolescenata nego u odraslih (povećani apetit, porast serumskog prolaktina, povraćanje, rinitis i sinkopa) ili mogu imati drugačije implikacije u djece i adolescenata (ekstrapiramidni simptomi i razdražljivost), a zabilježen je i jedan koji prethodno nije primijećen u ispitivanjima u odraslih (povišenje krvnog tlaka). Primijećene su i promjene u vrijednostima dobivenim testovima funkcije štitne žlijezde u djece i adolescenata.

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

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

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je povezana s povećanim rizikom od pojave suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaja povezanih sa suicidom). Rizik je prisutan sve dok se ne postigne značajna remisija. S obzirom na to 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 da ih se mora pomno nadzirati tijekom liječenja. Meta-analiza placebom 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 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 ispitanika (mlađi od 25 godina) koji su uzimali kvetiapin u usporedbi s onima liječenim placebom (3,0% u odnosu na 0%). U kliničkim ispitivanjima bolesnika s velikim depresivnim poremećajem incidencija događaja povezanih sa suicidom u mlađih, odraslih bolesnika (mlađi od 25 godina) bila je 2,1% (3/144) za kvetiapin i 1,3% (1/75) za placebo. Retrospektivno ispitivanje kvetiapina na populaciji, za liječenje bolesnika s velikim depresivnim poremećajem, pokazalo je povećani rizik od samoozljeđivanja i suicida u bolesnika starosti između 25 i 64 godine bez samoozljeđivanja u povijesti tijekom uporabe kvetiapina s drugim antidepresivima.

Metabolički rizik

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

Ekstrapiramidni simptomi

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

Upotreba kvetiapina povezuje se s razvojem akatizije, koju karakterizira nemir uz subjektivni osjećaj neugode ili uznemirenosti i potreba za kretanjem koje često prati nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja. Ovo se najčešće pojavljuje u prvim tjednima 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 kvetiapinom 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 i velikog depresivnog poremećaja, ovi simptomi su obično nastupili unutar prva tri dana liječenja i pretežno su bili blagog do umjerenog intenziteta. Bolesnicima koji osjete somnolenciju jačeg intenziteta može biti potreban češći nadzor tijekom minimalno 2 tjedna od nastupa somnolencije ili dok se simptomi ne poboljšaju. Kod takvih bolesnika će možda biti potrebno razmotriti prekid terapije.

Ortostatska hipotenzija

Liječenje kvetiapinom 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 se ne upoznaju s mogućim učincima lijeka.

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

Sindrom apneje u snu

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

Napadaji

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

Neuroleptički maligni sindrom

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

Teška neutropenija i agranulocitoza

U kliničkim ispitivanjima kvetiapina prijavljena je teška neutropenija (broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/L$). U većini se slučajeva teška neutropenija javljala unutar nekoliko mjeseci od početka liječenja kvetiapienom. Nije bilo vidljive povezanosti s primijenjenom dozom kvetiapina. Tijekom primjene nakon stavljanja lijeka u promet, neki slučajevi su bili fatalni. Mogući faktori rizika za pojavu neutropenije su postojeći niži broj bijelih krvnih stanica (leukocita), kao i neutropenija uzrokovana lijekovima u anamnezi bolesnika. Ipak, bilo je slučajeva pojave kod bolesnika bez prethodno postojećih faktora rizika. Primjena kvetiapina se mora prekinuti u bolesnika s brojem neutrofila $< 1,0 \times 10^9/L$. Bolesnike se mora promatrati kako bi se uočili znakovi i simptomi infekcije, te kontrolirati broj neutrofila (dok ne premaše broj od $1,5 \times 10^9/L$) (vidjeti dio 5.1.).

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

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

Antikolinergički (muskarinski) učinci

Norkvetiapin, aktivni metabolit kvetiapina, ima umjeren do jak afinitet za nekoliko podvrsta muskarinskih receptora. To doprinosi razvoju nuspojava koje su posljedica antikolinergičkih učinaka kada se kvetiapin 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. U bolesnika koji se već liječe induktorima jetrenih enzima, liječenje kvetiapienom smije se započeti samo onda ako liječnik smatra da koristi kvetiapina premašuju rizike

prekida terapije induktorom jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postupno, te ako je neophodno, zamjeni s ne-induktorom (npr. natrijev valproat).

Tjelesna težina

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

Hiperglikemija

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

Lipidi

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

QT prolongacija

U kliničkim ispitivanjima kao i tijekom terapijske primjene lijeka sukladno napucima koji se nalaze u Sažetku opisa svojstava lijeka, liječenje 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 prilikom primjene drugih antipsihotika, nužan je oprez pri propisivanju kvetiapina u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima ili bolesnicima u čijoj obiteljskoj anamnezi postoji podatak o produljenju QT intervala. Također je nužan oprez pri propisivanju kvetiapina s lijekovima za koje je poznato da produžuju QT interval te pri istodobnoj primjeni neuroleptika, naročito u starijih, u bolesnika s kongenitalnim sindromom produljenja 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 (vidjeti dio 4.8.). U bolesnika u kojih se sumnja na kardiomiopatiju ili miokarditis treba razmotriti prekid liječenja kvetiapiinom.

Reakcije ustezanja

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

Stariji bolesnici sa 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 drugu populaciju bolesnika. Kvetiapin se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s rizičnim faktorima za razvoj moždanog udara.

U meta-analizi atipičnih antipsihotika, zabilježen je povećani rizik od smrti kod starijih bolesnika oboljelih od psihoze povezane s demencijom u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je uzimala placebo. U dva desetotjedna ispitivanja s 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.

Stariji bolesnici sa Parkinsonovom bolešću (PB)/parkinsonizmom

Retrospektivno ispitivanje kvetiapina na populaciji, za liječenje bolesnika s velikim depresivnim poremećajem, pokazalo je povećani rizik od smrti tijekom uporabe kvetiapina u bolesnika starih >65 godina. Povezanost nije ustanovljena kad su bolesnici sa PB uklonjeni iz analize. Potreban je povećan oprez ako je kvetiapin propisan starijim bolesnicima sa PB.

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.). To uključuje i prijave smrtnih slučajeva u bolesnika izloženih povećanom riziku za opstrukciju crijeva, uključujući one koji istodobno primaju više lijekova koji smanjuju pokretljivost crijeva i/ili one koji možda ne prijavljuju simptome konstipacije. Bolesnike s opstrukcijom crijeva/ileusom treba zbrinjavati pomnim nadziranjem i hitnim liječenjem.

Venska tromboembolija (VTE)

Tijekom primjene antipsihotika zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Kod bolesnika koji se liječe antipsihoticima često su prisutni stečeni faktori rizika za nastanak VTE. Stoga se moraju prepoznati svi mogući faktori rizika za nastanak VTE prije i tijekom liječenja kvetiapiinom 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 akutnom liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda. Ipak, kombinirana primjena se dobro podnosila (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.). Podaci su pokazali aditivni učinak kombinacije u trećem tjednu liječenja.

Laktoza

Kvetiapin XR PharmaS tablete s produljenim oslobađanjem sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

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

Pogrešna uporaba i zlouporaba lijeka

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je enzim koji je prvenstveno odgovoran za metaboliziranje kvetiapina posredovano citokromom P450. U ispitivanju interakcija provedenom na skupini zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena kvetiapina (u dozi od 25 mg) s ketokonazolom, inhibitorom CYP3A4, uzrokovala je peterostruko do osmerostruko povećanje površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme za kvetiapin (AUC; od engl. *Area Under Curve*). Na osnovi toga, kontraindicirana je istodobna primjena 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 u višekratnim dozama prije i za trajanja liječenja karbamazepinom (poznatim induktorom jetrenih enzima), istodobna primjena karbamazepina značajno je povećala klirens kvetiapina. Ovo povećanje klirensa smanjilo je sustavnu izloženost kvetiapinu (određenu preko AUC-a) i to na prosječno 13% izloženosti tijekom primjene samog kvetiapina; premda je kod nekih bolesnika ovaj učinak bio još izraženiji. Kao posljedica te interakcije, može doći do smanjenja koncentracije kvetiapina u plazmi, što može utjecati na djelotvornost liječenja kvetiapienom. Istodobnim uzimanjem kvetiapina i fenitoina (drugog induktora mikrosomskih enzima) značajno se povećao klirens kvetiapina za približno 450%. U bolesnika koji uzimaju induktore jetrenih enzima, liječenje kvetiapienom smije se započeti samo ako liječnik smatra da koristi od primjene kvetiapina premašuju rizike od prekida terapije induktorom jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postepeno, te ako je neophodno, zamjeni s lijekom koji nije induktor (npr. natrijev valproat) (vidjeti dio 4.4.).

Farmakokinetika kvetiapina nije se znatnije promijenila kad se uzimao istodobno s 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 kad se davao istodobno s kvetiapienom.

U šestotjednom randomiziranom ispitivanju u kojem se uspoređivala primjena litija i kvetiapin tableta s produljenim oslobađanjem naspram placeba i 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 značajnom opsegu kad su se istodobno primjenjivali. Retrospektivno ispitivanje u djece i adolescenata koji su primali valproat, kvetiapin ili oba lijeka, pokazala je veću incidenciju leukopenije i neutropenije u skupini koja je primala kombinaciju tih lijekova u odnosu na monoterapijske skupine.

Osnovna ispitivanja interakcija s često korištenim kardiovaskularnim lijekovima nisu provedena.

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Prvo tromjesečje

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

Treće tromjesečje

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave koje izaziva kvetiapin ($\geq 10\%$) su: somnolencija, omaglica, glavobolja, suha usta, simptomi ustezanja (prekida primjene lijeka), porast razine triglicerida u serumu, porast razine ukupnog kolesterola (pretežno LDL kolesterola), smanjenje razine HDL kolesterola, povećanje tjelesne težine, smanjenje razine hemoglobina i ekstrapiramidni simptomi.

Incidencija nuspojava, povezanih s liječenjem kvetiapienom, 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) 1995 godine.

Tablica 1 Nuspojave povezane s liječenjem kvetipinom

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 ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Organski sustav | Vrlo često | Često | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato |
|--|---|--|--|---|---|-----------|
| <i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i> | zmanjena razina hemoglobina ²² | leukopenija ^{1, 28} , smanjen broj neutrofila, povećana razina eozinofila ²⁷ | neutropenija ¹ , trombocitopenija, anemija, smanjen broj trombocita ¹³ | agranulocitoza ²⁶ | | |
| <i>Poremećaji imunološkog sustava</i> | | | preosjetljivost (uključujući alergijske kožne reakcije) | | anafilaktička reakcija ⁵ | |
| <i>Endokrini poremećaji</i> | | hiperprolaktinemija ¹⁵ , smanjenja razine ukupnog T ₄ ²⁴ , smanjenja razine slobodnog T ₄ ²⁴ , smanjenja razine ukupnog T ₃ ²⁴ , povećanja razine TSH ²⁴ | smanjenja razine slobodnog T ₃ ²⁴ , hipotireoza ²¹ | | neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona | |
| <i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i> | povećanja razine triglicerida u serumu ^{10, 30} , povećanja razine ukupnog kolesterola (prvenstveno LDL kolesterola) ^{11, 30} , smanjenja razine HDL kolesterola ^{17, 30} , povećanje tjelesne težine ^{8, 30} | pojačan apetit, povećanje razine glukoze u krvi do hiperglikemijskih razina ^{6, 30} | hiponatrijemija ¹⁹ , šećerna bolest ^{1, 5} , egzacerbacija postojeće šećerne bolesti | metabolički sindrom ²⁹ | | |
| <i>Psijijatrijski poremećaji</i> | | neobičajeni snovi i noćne more, suicidalne misli i suicidalno ponašanje ²⁰ | | somnambulizam i srodne reakcije poput govora u snu i poremećaja prehrane povezanog sa spavanjem | | |

| Organski sustav | Vrlo često | Često | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato |
|---|---|---|---|---|---|---|
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i> | omaglica ^{4, 16} , somnolencija ^{2, 16} glavobolja, ekstrapiramidni simptomi ^{1, 21} | dizartrija | napadaj ¹ , sindrom nemirnih nogu, tardivna diskinezija ^{1, 5} , sinkopa ^{4, 16} | | | |
| <i>Srčani poremećaji</i> | | tahikardija ⁴ , palpitacije ²³ | produljenje QT intervala ^{1, 12, 18} bradikardija ³² | | | kardiomiopatija, miokarditis |
| <i>Poremećaji oka</i> | | zamagljen vid | | | | |
| <i>Krvožilni poremećaji</i> | | ortostatska hipotenzija ^{4, 16} | | venska tromboembolija ¹ | | moždani udar ³³ |
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i> | | dispneja ²³ | rinitis | | | |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i> | suha usta | konstipacija, dispepsija, povraćanje ²⁵ | disfagija ⁷ | pankreatitis ¹ , opstrukcija crijeva/ileus | | |
| <i>Poremećaji jetre i žuči</i> | | povećanja razine alanin aminotransferaze (ALT) u serumu ³ , povećanja razine gama-GT ³ | povećanja razine aspartat aminotransferaze (AST) u serumu ³ | žutica ⁵ , hepatitis | | |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> | | | | | angioedem ⁵ , Stevens- Johnsonov sindrom ⁵ | toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), 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 ³¹ |

| Organski sustav | Vrlo često | Često | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato |
|--|---|---|-----------------------|--|--------------|-----------|
| <i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i> | | | seksualna disfunkcija | prijapizam, galaktoreja, oticanje dojki, menstrualni poremećaj | | |
| <i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i> | simptomi ustezanja (prekida primjene lijeka) ^{1,9} | blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija | | neuroleptički maligni sindrom ¹ , hipotermija | | |
| <i>Pretrage</i> | | | | povećanja razine kreatin fosfokinaze u krvi ¹⁴ | | |

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

Pri terapijskoj primjeni neuroleptika zabilježeni su slučajevi produljenja QT intervala, 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), a ne nekom njezinom pojedinačnom predstavniku.

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.

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 učestalosti 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 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 $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

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

1. Razina prolaktina (bolesnici < 18 godina) u bilo kojem trenutku: > 20 $\mu\text{g/L}$ ($> 869,56$ pmol/L) muškarci; > 26 $\mu\text{g/L}$ ($> 1130,428$ pmol/L) žene. Manje od 1 % bolesnika je imalo povećanje razine prolaktina > 100 $\mu\text{g/L}$.
2. Temeljeno na pomacima iznad klinički značajnog praga (preuzeto iz „National Institutes of Health criteria“) ili povećanju > 20 mmHg za sistolički ili > 10 mmHg za dijastolički krvni tlak u bilo koje vrijeme u dva akutna (3-6 tjedana) placebo kontrolirana 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, rabdmiolize, 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).

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

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

Endoskopsko uklanjanje farmakobezoara je u nekim slučajevima bilo uspješno.

Zbrinjavanje predoziranja

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

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

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

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

Bolesnika se mora pažljivo i stalno nadzirati do njegova oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihopleptici; antipsihotici
ATK oznaka: N05A H04

Mehanizam djelovanja

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin i aktivni metabolit u ljudskoj plazmi, N-dealkil kvetiapin, djeluju na široki raspon neurotransmiterskih receptora. Kvetiapin i N-dealkil kvetiapin pokazuju afinitet za moždane serotoninске (5HT₂) receptore i dopaminske D₁ i D₂ receptore. Upravo ta kombinacija antagonizma između receptora, s većom selektivnosti prema 5HT₂ naspram D₂ receptora, vjeruje se, pridonosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i slabijim ekstrapiramidnim nuspojavama (EPS) kvetiapina u usporedbi s tipičnim antipsihoticima. Kvetiapin i norkvetiapin nemaju značajnijeg afiniteta za receptore benzodiazepina, ali pokazuju visoki afinitet za histaminergičke i adrenergičke α₁-receptore i umjeren afinitet za α₂-receptore. Kvetiapin također ima nizak ili nikakav afinitet za muskarinske receptore, dok norkvetiapin ima umjeren do visok afinitet za nekoliko muskarinskih receptora, što može pojasniti antikolinergičke (muskarinske) učinke.

Moguće je da inhibicija noradrenalinškog prijenosnika i djelomični agonistički učinak norkvetiapina na mjesta 5HT_{1A} receptora pridonosi terapijskoj djelotvornosti kvetiapina kao antidepresiva.

Farmakodinamički učinci

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

U nekliničkim ispitivanjima prediktivnim za ekstrapiramidne simptome (EPS), kvetiapin za razliku od tipičnih antipsihotika ima atipični profil. Kvetiapin ne dovodi do preosjetljivosti dopaminskih D₂ receptora nakon kronične primjene. Kvetiapin izaziva samo blagu katalepsiju u dozama koje

učinkovito blokiraju dopaminske D₂ receptore. Nakon kronične primjene, izazivanjem blokade depolarizacije mezolimbickih, ali ne i nigrostrijatalnih neurona koji sadrže dopamin, kvetiapin pokazuje selektivnost prema limbickom sustavu. Nakon akutne i kronične primjene, pokazalo se kako je odgovornost kvetiapina minimalna u nastanku distonije kod kapucin majmuna koji su bili haloperidol-senzibilizirani ili onih koji prethodno nisu bili izloženi lijeku (vidjeti dio 4.8.).

Klinička djelotvornost

Shizofrenija

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

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

U 6-tjednom, aktivno kontroliranom ispitivanju, u kojem su proučavani učinci prelaska s jedne formulacije kvetiapina na drugu, varijablu koju se držalo primarnim ishodom činio je udio bolesnika u kojih se liječenje pokazalo nedjelotvornim, tj. bolesnika koji su zbog njegove nedjelotvornosti prestali uzimati lijek predviđen protokolom ispitivanja ili kod kojih se ukupni rezultat bodovanja na PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) ljestvici, postignut u razdoblju od nasumičnoga odabira do nekog od kontrolnih pregleda, povećao za 20% i više. U bolesnika u kojih se, zahvaljujući liječenju kvetiapin tabletama primijenjenim u dozi od 400 do 800 mg, stanje klinički stabiliziralo, djelotvornost se održala i nakon prelaska na jednokratnu ekvivalentnu dnevnu dozu kvetiapin tableta s produljenim oslobađanjem.

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

Bipolarni poremećaj

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

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

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

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

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

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

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

Velike depresivne epizode u velikom depresivnom poremećaju

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

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

Sljedeća ispitivanja provedena su s kvetiapin tabletama s produljenim oslobađanjem kao monoterapijom, ali kvetiapin tablete s produljenim oslobađanjem indicirane su za uporabu samo kao dodatna terapija:

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

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

U kratkoročnom ispitivanju (9 tjedana) starijih nedementnih bolesnika (66 do 89 godina) s velikim depresivnim poremećajem, kvetiapin tablete s produljenim oslobađanjem fleksibilno dozirane u rasponu od 50 mg do 300 mg/dnevno pokazale su superiornu djelotvornost u odnosu na placebo pri smanjenju depresivnih simptoma mjerenih prema poboljšanju u ukupnom rezultatu po Montgomery-Asbergovoj ljestvici težine depresije (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)) - srednja promjena LS-a u odnosu na placebo -7,54 boda. U ovom ispitivanju bolesnici randomizirani u skupinu s kvetiapin tabletama s produljenim oslobađanjem primali su 50 mg/dnevno prvi, drugi i treći dan, a doza se mogla povećati na 100 mg/dnevno četvrti dan, na 150 mg/dnevno osmi dan i do 300 mg/dnevno ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Srednja doza kvetiapin tableta s produljenim oslobađanjem bila je 160 mg/dnevno. Osim incidencije ekstrapiramidnih simptoma (vidjeti dio 4.8. i "*Klinička sigurnost*" niže), podnošljivost kvetiapin tableta s produljenim oslobađanjem primijenjenih jednom dnevno u starijih bolesnika usporediva je s onom uočenom kod odraslih (18 - 65 godina). Udio randomiziranih bolesnika starijih od 75 godina bio je 19%.

Klinička sigurnost

U kratkoročnim, 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 kvetiapinom u usporedbi s onima liječenima placebo u kratkoročnim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u velikom depresivnom poremećaju i bipolarnu depresiji. U kratkoročnim, placebo kontroliranim ispitivanjima bipolarnu 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 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 bipolarnu depresiji i velikom depresivnom poremećaju incidencija pojedinih štetnih događaja (npr. akatizija, ekstrapiramidni poremećaj, tremor, diskinezija, distonija, nemir, nevoljne mišićne kontrakcije, psihomotorna hiperaktivnost i mišićna rigidnost) nisu prelazile 4% niti u jednoj terapijskoj skupini.

U kratkoročnim, placebom kontroliranim ispitivanjima (u rasponu od 3 do 8 tjedana) 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 mg 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 s produljenim oslobađanjem naspram placeba i lijeka kvetiapin s produljenim oslobađanjem u odraslih bolesnika s akutnom manijom, ukazalo je na to da kombinacija lijeka kvetiapin s produljenim oslobađanjem i litija uzrokuje više štetnih događaja (63% naspram 48% kod primjene lijeka kvetiapin s produljenim oslobađanjem u kombinaciji s placebom). 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 placebom (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 placebom. Za bolesnike koji su randomizirani u skupinu s kvetiapiinom srednji dobitak na težini tijekom razdoblja ispitivanja otvorenog tipa iznosio je 2,56 kg, a do 48. tjedna randomizacijskog razdoblja srednji dobitak na težini iznosio je 3,22 kg u usporedbi s početnim vrijednostima otvorenog razdoblja ispitivanja. Za bolesnike koji su randomizirani u skupinu s placebom srednji dobitak na težini tijekom otvorenog razdoblja ispitivanja iznosio je 2,39 kg, a do 48. tjedna randomizacijskog razdoblja srednji dobitak na težini iznosio je 0,89 kg u usporedbi s početnim vrijednostima otvorenog razdoblja ispitivanja.

U placebom 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, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je kvetiapin primjenjivan kao monoterapija, incidencija najmanje jedne pojave pomaka do broja neutrofila nižeg od $1,5 \times 10^9/L$, kod bolesnika koji su prije početka liječenja imali broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$, je bila 1,9% u skupini bolesnika koji su liječeni kvetiapiinom u usporedbi s 1,5% kod bolesnika liječenih placebom. 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 placebom. 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 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 замуćenja 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 placebo kontroliranom ispitivanju ispitivana je djelotvornost i sigurnost primjene kvetiapina u liječenju manije (n=284 bolesnika iz SAD-a, 10-17 godina). Otprilike 45% populacije bolesnika je imalo dodatno dijagnosticiran ADHD (od engl. *Attention deficit hyperactivity disorder*, hrv. *Poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću*). Dodatno je provedeno 6-tjedno placebo kontrolirano ispitivanje u liječenju shizofrenije (n=222 bolesnika, 13-17 godina). U oba ispitivanja, isključeni su bolesnici s poznatim nedostatkom odgovora na kvetiapin. Liječenje kvetiapiinom započeto je dozom od 50 mg dnevno, drugi dan doza je povišena na 100 mg dnevno te je dalje titrirana povećanjem od 100 mg na dan, primijenjeno dva ili tri puta dnevno do ciljane doze (manija 400-600 mg dnevno; shizofrenija 400-800 mg dnevno).

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

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

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

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

Klinička sigurnost

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

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

Dugoročna sigurnost

U otvorenom produžetku akutnih ispitivanju (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 povećani apetit, ekstrapiramidni simptomi i povećanje serumskog prolaktina prijavljeni su s većom učestalosti u djece i adolescenata nego u odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Što se tiče porasta tjelesne težine, kada se dugoročno korigira za normalan rast, kao mjera klinički značajne promjene koristi se povećanje od najmanje 0,5 standardne devijacije od početne vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI); taj je kriterij zadovoljilo 18,3% bolesnika liječenih kvetiapiinom najmanje 26 tjedana.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

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

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

Distribucija

Oko 83% kvetiapina vezano je za proteine plazme.

Biotransformacija

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

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

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

citokroma P450. U posebnom ispitivanju interakcija, u psihotičnih bolesnika, nije dokazana povećana aktivnost citokroma P450 nakon primjene kvetiapina.

Eliminacija

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

Posebne skupine bolesnika

Spol

Farmakokinetika kvetiapina se ne razlikuje kod muškaraca i žena.

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

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

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

kod štakora taloženje pigmenta unutar štitnjače; u *cynomolgus* majmuna hipertrofija folikularnih stanica štitnjače, sniženje razina T₃ hormona u plazmi i pad koncentracije hemoglobina i pad broja crvenih i bijelih krvnih stanica; a kod pasa zamućenje leće i 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 XR PharmaS 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jezgra:

laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
natrijev klorid
povidon K30
celuloza, mikrokristalična, silicirana
talk
magnezijev stearat

Film ovojnica:

poli (vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

Kvetiapin XR PharmaS 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jezgra:

laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
natrijev klorid
povidon K30
talk
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
željezov oksid, žuti (E172)

Kvetiapin XR PharmaS 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jezgra:

laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
natrijev klorid
povidon K30
talk
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza (E464)

titanijev dioksid (E171)
makrogol
željezov oksid, žuti (E172)

Kvetiapin XR PharmaS 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Jezgra:

laktoza hidrat
hipromeloza (E464)
natrijev klorid
povidon K30
talk
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Kvetiapin XR PharmaS 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
30 mjeseci

Kvetiapin XR PharmaS 200/300/400 mg tablete s produljenim oslobađanjem
36 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kvetiapin XR PharmaS 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
30 (3x10) tableta s produljenim oslobađanjem u PVC/PVDC//Al blisteru
60 (6x10) tableta s produljenim oslobađanjem u PVC/PVDC//Al blisteru
30 (3x10) tableta s produljenim oslobađanjem u Alu//Alu blisteru
60 (6x10) tableta s produljenim oslobađanjem u Alu//Alu blisteru

Kvetiapin XR PharmaS 200/300/400 mg tablete s produljenim oslobađanjem
60 (6x10) tableta s produljenim oslobađanjem 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 XR PharmaS 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-760751440
Kvetiapin XR PharmaS 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-931238699
Kvetiapin XR PharmaS 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-478380533
Kvetiapin XR PharmaS 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-435981012

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

14. kolovoza 2013./20. kolovoza 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26. svibanj 2021.