

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

- △ Kventiax 25 mg filmom obložena tableta
- △ Kventiax 100 mg filmom obložena tableta
- △ Kventiax 150 mg filmom obložena tableta
- △ Kventiax 200 mg filmom obložena tableta
- △ Kventiax 300 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 filmom obložena tableta sadrži 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg ili 300 mg kvetiapina u obliku 28,78 mg, 115,13 mg, 172,69 mg, 230,26 mg odnosno 345,39 mg kvetiapin hemifumarata.

Pomoćna supstanca:

	tablete od 25 mg	tablete od 100 mg	tablete od 150 mg	tablete od 200 mg	tablete od 300 mg
laktoza	4,28 mg	17,10 mg	25,65 mg	34,20 mg	51,30 mg

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci vidi poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

25 mg tablete: okrugle, blijedo crvene, s odrezanim rubom.

100 mg tablete: okrugle, žuto-smeđe.

150 mg tablete: okrugle, bijele, s odrezanim rubom.

200 mg tablete: okrugle, bijele.

300 mg tablete: ovalne, bijele.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kventiax je indiciran za:

- Liječenje shizofrenije.
- Liječenje bipolarnog poremećaja:
 - liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju,
 - liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju,
 - prevencija ponovne pojave epizoda bolesti u bolesnika s bipolarnim poremećajem, u bolesnika u kojih je došlo do odgovora na liječenje maničnih, miješanih ili depresivnih epizoda kvetiapinom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli:

Liječenje shizofrenije

Za liječenje shizofrenije Kventiax treba davati dva puta dnevno. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana liječenja iznosi 50 mg prvog dana, 100 mg drugog dana, 200 mg trećeg dana i 300 mg četvrtog dana liječenja.

Od četvrtog dana nadalje, doza se mora titrirati do uobičajenog učinkovitog raspona doze od 300 - 450 mg/dan. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika na lijek, doza se može prilagoditi na 150 - 750 mg/dan.

Liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju

Kod liječenja maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem, Kventiax treba davati dva puta dnevno. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana liječenja iznosi 100 mg prvog dana, 200 mg drugog dana, 300 mg trećeg dana i 400 mg četvrtog dana.

Dalje prilagodbe doze povišene do maksimuma od 800 mg/dan do šestog dana, moraju biti provedene u povećanjima od maksimalno 200 mg dnevno. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti pojedinog

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

bolesnika na lijek, doza se može prilagoditi na 200 - 800 mg/dan. Uobičajena učinkovita doza nalazi se u rasponu od 400 - 800 mg/dan.

Liječenje depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju:

Kventiax treba davati jednom dnevno prije spavanja. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana liječenja je 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) i 300 mg (4. dan). Preporučena dnevna doza je 300 mg. U kliničkim ispitivanjima nije primijećena prednost kod skupine koja je primala 600 mg u odnosu na skupinu koja je primala 300 mg (vidjeti dio 5.1). Pojedini bolesnicima može koristiti doza od 600 mg. Doze veće od 300 mg trebaju uvoditi liječnici s iskustvom u liječenju bipolarnog poremećaja. U pojedinih bolesnika, kada je u pitanju podnošljivost lijeka, klinička ispitivanja su pokazala da se može razmotriti smanjivanje doze do minimalno 200 mg.

Prevenција relapsa u bipolarnom poremećaju:

Za prevenciju ponovne pojave maničnih, miješanih ili depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju, bolesnici koji su klinički reagirali na akutno liječenje bipolarnog poremećaja kvetiapiinom trebaju nastaviti liječenje istom dozom. Doza se može prilagoditi ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika, u rasponu od 300-800 mg/dan podijeljeno u dvije doze dnevno. Važno je da se za terapiju održavanja koristi najniža učinkovita doza.

Primjena u starijih bolesnika

Kao i drugi antipsihotici, kvetiapin se mora primjenjivati s oprezom u starijih bolesnika, posebno tokom uvođenja lijeka u terapiju. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika, razdoblje titracije doze može biti duže, a dnevna doza može biti niža nego u mlađih bolesnika. Prosječni klirens kvetiapina iz plazme u starijih je bio snižen za 30-50% u usporedbi s mlađim bolesnicima. Učinkovitost i sigurnost primjene lijeka nije utvrđena u bolesnika starijih od 65 godina s epizodama depresije u okviru bipolarnog poremećaja.

Pedijatrijska populacija

Kvetiapin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina, zbog nedostatnih podataka koji bi potvrdili sigurnost primjene u ovoj dobnoj skupini. Dostupni podaci iz placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja prikazani su u dijelovima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega, prilagodba doze nije neophodna.

Oštećenje jetre

Kvetiapin se značajno metabolizira u jetri. Zbog toga se u bolesnika koji imaju oštećenje jetre kvetiapin mora primjenjivati s oprezom, osobito za vrijeme inicijalnog razdoblja doziranja.

U bolesnika koji imaju oštećenje jetre liječenje treba započeti s 25 mg dnevno. Ovisno o bolesnikovom kliničkom odgovoru i podnošljivosti, dozu treba povećavati postupno za 25-50 mg dnevno do postizanja učinkovite doze, ovisno o kliničkoj reakciji i podnošljivosti pojedinog bolesnika.

Način primjene

Kvetiapin se može uzimati sa ili bez hrane.

Za svaku indikaciju postoji različit režim doziranja. Stoga treba osigurati da bolesnici dobiju jasne informacije o odgovarajućem doziranju za njihovo stanje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji drugi sastojak lijeka naveden u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je primjena lijeka u kombinaciji s inhibitorima citohroma 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 upotrebi

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

Pedijatrijska populacija

Kvetiapin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina, zbog nedostatnih podataka koji bi potvrdili sigurnost primjene u ovoj dobnoj skupini. Klinička ispitivanja sa kvetiapiinom su pokazala da su se, uz poznati profil nuspojava utvrđen u odraslih (vidjeti dio 4.8), određene nuspojave

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

događale češće u djece i adolescenata u usporedbi s odraslima (povećan apetit, porast prolaktina u serumu, povraćanje, rinitis i sinkopa) ili mogu imati različite implikacije za djecu i adolescente (ekstrapiramidalni simptomi i podražljivost), a primijećena je i jedna koja nije ranije zabilježena u ispitivanjima u odraslih (porast krvnog pritiska). Promjene rezultata testova funkcije štitnjače također su primijećene u djece i adolescenata.

Nadalje, dugotrajne posljedice liječenja kvetiapiinom na rast i sazrijevanje nisu proučavane duže od 26 sedmica. Dugotrajne posljedice na kognitivni razvoj i ponašanje nisu poznate.

U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima na djeci i adolescentima kvetiapin je bio povezan s porastom incidencije ekstrapiramidalnih simptoma (EPS) u usporedbi s placebom u bolesnika liječenih od shizofrenije, bipolarnu manije i bipolarnu depresije (vidjeti dio 4.8).

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje bolesti

Depresija kod bipolarnog poremećaja povezana je s povećanim rizikom pojave suicidalnih misli, samoozljeđivanjem i suicidom (događaji vezanih uz suicid). Ovaj rizik je prisutan sve dok ne dođe do znatne remisije bolesti. Budući da do poboljšanja ne mora doći unutar prvih nekoliko sedmica liječenja ili više, bolesnike treba pažljivo kontrolisati sve dok ne dođe do poboljšanja. Općenito kliničko iskustvo je da se rizik pojave suicida može povećati u ranim fazama oporavka.

Osim toga, ljekari bi trebali uzeti u obzir potencijalni rizik nastanka događaja vezanih uz suicid nakon naglog prekida liječenja kvetiapiinom zbog poznatih faktora rizika za bolest koju se liječi.

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

Poznato je da su bolesnici s anamnezom suicidalnih događaja ili oni koji prije početka liječenja pokazuju značajni stepen suicidalnih ideja izloženi većem riziku od suicidalnih misli ili pokušaja te da bi ih trebalo pažljivo nadgledati tokom liječenja. Meta analiza placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećani rizik od suicidalnog ponašanja pri uzimanju antidepresiva u usporedbi s placebom u bolesnika mlađih od 25 godina.

Nad bolesnicima, naročito onim izloženim visokom riziku treba, uz terapiju lijekovima, provoditi temeljiti nadzor, posebno u ranom stadiju liječenja i nakon promjena doze. Bolesnike (i njihove skrbnike) treba upozoriti da je potrebno pratiti klinička pogoršanja, suicidalno ponašanje ili misli i neobične promjene ponašanja te da odmah potraže ljekarski savjet ukoliko su ovi simptomi prisutni.

U kliničkim ispitivanjima s bolesnicima s epizodama teže depresije kod bipolarnog poremećaja uočen je povećan rizik pojave događaja vezanih uz suicid u bolesnika mlađih od 25 godina koji su liječeni kvetiapiinom u usporedbi s onima koji su liječeni placebom (3,0% u odnosu na 0%).

Populacijska retrospektivna studija kvetiapina za liječenje bolesnika s velikim depresivnim poremećajem pokazala je povećan rizik od samopovrede i samoubistva kod pacijenata u dobi od 25 do 64 godine bez istorije samopovređivanja tokom upotrebe kvetiapina s drugim antidepresivima.

Metabolički rizik

S obzirom na primijećeni rizik pogoršanja njihovog metaboličkog profila, uključujući promjene u tjelesnoj težini, glukoze u krvi (vidjeti hiperglikemiju) i lipida, potrebno je mjerenje metaboličkih parametara bolesnika prilikom uvođenja liječenja te redovito kontroliranje promjena tih parametara tokom trajanja liječenja. Pogoršanje tih parametara treba liječiti na klinički primjeren način (također vidjeti dio 4.8).

Ekstrapiramidalni simptomi

U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima na odraslim bolesnicima kvetiapin je povezan s povećanom učestalosti ekstrapiramidalnih simptoma (EPS) u usporedbi s placebom u bolesnika liječenih od velikih depresivnih epizoda kod bipolarnog poremećaja (vidjeti dio 4.8 i 5.1).

Primjena kvetiapina se također povezuje i s razvojem akatizije, koju karakterizira subjektivni neugodni ili uznemirujući osjećaj nemira i potrebe za kretanjem kojeg često prati nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja. Ovo se najčešće pojavljuje u prvim sedmicama liječenja. U bolesnika u kojih se pojave ovi

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

simptomi povećanje doze može biti štetno.

Tardivna diskinezija

Ukoliko se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja kvetiapiinom. Nakon prekida liječenja, simptomi tardivne diskinezije se mogu pogoršati ili čak pojačati (vidjeti dio 4.8).

Somnolencija i omaglica

Liječenje kvetiapiinom povezano je sa somnolencijom i povezanim simptomima, poput sedacije (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima liječenja bolesnika s bipolarnim poremećajem, početak je uglavnom bio unutar prva 3 dana liječenja i bio je većinom blagog do umjerenog intenziteta. Bolesnici s bipolarnom depresijom u kojih dođe do somnolencije jakog intenziteta možda će trebati češće posjećivati ljekara kroz najmanje 2 sedmice od nastanka somnolencije ili dok se simptomi ne ublaže, te će možda biti potrebno razmotriti i prekid terapije.

Ortostatska hipotenzija

Liječenje kvetiapiinom je povezano s ortostatskom hipotenzijom i posljedično tome, omaglicom (vidjeti dio 4.8) koja se, poput somnolencije, obično pojavljuje tokom početnog razdoblja titracije doze. Ovo može povećati učestalost pojave ozljeda uslijed nezgoda (padovi), osobito u starije populacije. Stoga bolesnicima treba savjetovati oprez dok se ne upoznaju s mogućim učincima lijeka.

Kvetiapiin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću, cerebrovaskularnom bolešću ili pojedinim drugim stanjima s predispozicijom za hipotenziju.

Potrebno je razmotriti smanjenje doze ili postupniju titraciju ukoliko se pojavi ortostatska hipotenzija, osobito u bolesnika s osnovnom kardiovaskularnom bolesti.

Sindrom apneje u snu

U bolesnika koji uzimaju kvetiapiin prijavljen je sindrom apneje u snu. Kvetiapiin treba pažljivo primjenjivati u bolesnika koji istovremeno primaju depresive centralnog nervnog sistema, koji u anamnezi imaju apneju u snu ili rizik za apneju u snu, koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu/pretili su ili su muškog spola

Napadaji/konvulzije

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima nije bilo razlike u učestalosti napadaja u bolesnika liječenih kvetiapiinom ili placeboom. Nema dostupnih podataka u učestalosti napadaja u bolesnika s konvulzivnim poremećajem u anamnezi.

Kao i kod drugih antipsihotika, preporučuje se oprez prilikom liječenja bolesnika koji su u prošlosti imali konvulzije (vidjeti dio 4.8).

Neuroleptični maligni sindrom

Neuroleptični maligni sindrom povezuje se s liječenjem antipsihoticima, uključujući kvetiapiin (vidjeti dio 4.8). Kliničke manifestacije uključuju hipertermiju, promijenjen mentalni status, rigiditet mišića, autonomnu nestabilnost i povišenje kreatin fosfokinaze.

U tom slučaju, potrebno je obustaviti liječenje kvetiapiinom i započeti s primjerenim medicinskim zbrinjavanjem.

Teška neutropenija i agranulocitoza

Teška neutropenija (broj neutrofila $<0,5 \times 10^9/L$) rijetko je zabilježena tokom kliničkih ispitivanja s kvetiapiinom. Većina slučajeva teške neutropenije dogodila se unutar nekoliko mjeseci od započinjanja liječenja kvetiapiinom. Nije bilo očite povezanosti s dozom.

Tokom primjene nakon stavljanja lijeka u promet neki slučajevi su bili fatalni. Mogući rizici za neutropeniju uključuju preegzistentni niski broj bijelih krvnih stanica (WBC) i neutropeniju prouzročenu lijekom u anamnezi. Ipak, neki slučajevi su se pojavili u bolesnika bez preegzistentnih faktora rizika. Davanje kvetiapina treba prekinuti u bolesnika s brojem neutrofila $<1,0 \times 10^9/L$. Bolesnike treba promatrati kako bi se uočili znakovi i simptomi infekcije te pratiti broj neutrofila (sve dok ne premaše $1,5 \times 10^9/L$) (vidjeti dio 5.1).

Na neutropeniju treba posumnjati u bolesnika s infekcijom ili vrućicom, osobito u odsutnosti jednog ili više očitih predisponirajućih faktora te ju je potrebno liječiti kao što je klinički prikladno.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da odmah prijave prisutnost znakova/simptoma u skladu s

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

agranulocitozom ili infekcijom (npr. vrućica, slabost, letargija ili upala grla) u bilo kojem trenutku tokom liječenja Kventiaxom. U tih bolesnika potrebno je odmah odrediti broj bijelih krvnih stanica i apsolutni broj neutrofila (ANC), osobito kod izostanka predisponirajućih faktora.

Antiholinergički (muskarinski) učinci

Norkvetiapin, aktivni metabolit kvetiapina pokazuje umjeren do jaki afinitet za neke podtipove muskarinskih receptora. To doprinosi nastanku nuspojava kao odraza antikolinergičkih učinaka kad se kvetiapin primjenjuje u preporučenoj dozi, kad se primjenjuje istovremeno s drugim lijekovima koji imaju antikolinergičke učinke i u slučaju predoziranja. Kvetiapin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju lijekove s antikolinergičkim (muskarinskim) učincima. Kvetiapin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s trenutnom dijagnozom ili prijašnjom anamnezom urinarne retencije, klinički signifikantnom hipertrofijom prostate, intestinalnom opstrukcijom ili povezanim stanjima, povišenim intraokularnim tlakom ili glaukomom uskog kuta (vidjeti dijelove 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

Interakcije

Vidjeti također i dio 4.5.

Istovremena primjena kvetiapina s potentnim induktorima jetrenih enzima, kao što su karbamazepin ili fenitoin može značajno sniziti koncentracije kvetiapina u plazmi, što može uticati na učinkovitost liječenja kvetiapienom.

U bolesnika koji uzimaju induktore jetrenih enzima liječenje kvetiapienom smije se započeti tek nakon procjene prednosti koje ima liječenje kvetiapienom u usporedbi s rizicima obustavljanja liječenja induktorima jetrenih enzima. Važno je da sve promjene u primjeni induktora jetrenih enzima budu postupne. Ukoliko je neophodno, induktor jetrenih enzima mora biti zamijenjen ne-inducirajućim sredstvom (npr. natrijevim valproatom).

Tjelesna težina

U bolesnika liječenih kvetiapienom zabilježen je porast tjelesne težine te ga treba pratiti i postupati kako je klinički prikladno u skladu s korištenim smjernicama za antipsihotike (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Hiperglikemija

Hiperglikemija i/ili nastanak ili pogoršanje dijabetesa ponekad povezani s ketoacidozom ili komom zabilježeni su u rijetkim slučajevima, uključujući neke smrtne slučajeve (vidjeti dio 4.8). U nekim slučajevima, zabilježeno je prethodno povećanje tjelesne težine, koje bi moglo biti predisponirajući faktor. Savjetuje se prikladno kliničko praćenje u skladu s korištenim smjernicama za antipsihotike. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući kvetiapin, treba pratiti znakove i simptome hiperglikemije (poput polidipsije, poliurije, polifagije i slabosti), a bolesnike s dijabetesom ili faktorima rizika za dijabetes treba redovito nadzirati radi mogućeg pogoršanja kontrole glukoze. Tjelesnu težinu treba redovno kontrolisati.

Lipidi

U kliničkim ispitivanjima s kvetiapienom primijećen je porast triglicerida, LDL i ukupnog holesterola, te smanjenje HDL holesterola (vidjeti dio 4.8). Promjene lipida treba liječiti kako je klinički prikladno.

QT-prolongacija

U kliničkim ispitivanjima te primjeni u skladu sa Sažetkom opisa karakteristika lijeka, kvetiapin nije bio povezan s trajnim produženjem apsolutnog QT intervala. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je produženje QT intervala uz kvetiapin u terapijskim dozama (vidjeti dio 4.8), te kod predoziranja (vidjeti dio 4.9). Kao i kod ostalih antipsihotika, treba biti oprezan prilikom propisivanja kvetiapina bolesnicima s kardiovaskularnom bolešću ili obiteljskom anamnezom produženja QT intervala. Treba također biti oprezan prilikom propisivanja kvetiapina s lijekovima za koje se zna da produžuju QT interval ili s drugim neurolepticima, osobito u starijih osoba, bolesnika s kongenitalnim sindromom produljenja QT intervala, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalemijom ili hipomagnezemijom (vidjeti dio 4.5).

Kardiomiopatija i miokarditis

Kardiomiopatija i miokarditis su prijavljeni kod kliničkih ispitivanja i tokom postmarketinških iskustava (vidjeti dio 4.8). U bolesnika sa suspektom kardiomiopatijom ili miokarditisom treba razmotriti prekid uzimanja kvetiapina.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), multiformni eritem (EM) i reakcija lijeka s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koji su opasni po život ili smrtonosni, vrlo su rijetko prijavljeni s liječenjem kvetiapiinom. SCAR-ovi se obično javljaju jednim ili više od sljedećih simptoma: opsežni kožni osip koji može biti praćen svrbežom ili pustulama, ekfolijativni dermatitis, groznica, limfadenopatija i moguća eozinofilija ili neutrofilija. Većina tih reakcija nastupila je unutar 4 tjedna od uvođenja liječenja kvetiapiinom, a neke reakcije na lijek praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima javile su se unutar 6 tjedana od uvođenja liječenja kvetiapiinom. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na teške kožne reakcije, kvetiapin treba odmah povući i razmotriti alternativno liječenje.

Reakcije ustezanja

Nakon naglog prekida liječenja kvetiapiinom opisani su akutni simptomi ustezanja poput nesanice, mučnine, glavobolje, proljeva, povraćanja, omaglice i razdražljivosti. Preporučuje se postepeno prekidanje terapije kroz razdoblje od barem jedne do dvije sedmice (vidjeti dio 4.8).

Stariji bolesnici s psihozom vezanom uz demenciju

Kvetiapin nije odobren za liječenje bolesnika s psihozom vezanom uz demenciju.

U randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima populacije s demencijom uočen je približno trostruko povećan rizik pojave cerebrovaskularnih nuspojava kod primjene atipičnih antipsihotika. Mehanizam povećanog rizika još nije poznat. Povećani rizik ne može se isključiti za druge antipsihotike ili drugu populaciju bolesnika. Kvetiapin treba koristiti s oprezom u bolesnika u kojih postoje faktori rizika pojave moždanog udara.

U meta-analizi atipičnih antipsihotika navedeno je da u starijih bolesnika s psihozom vezanom uz demenciju postoji povećani rizik smrtnosti u usporedbi s bolesnicima koji su uzimali placebo.

Međutim, u dva placebo kontrolirana klinička ispitivanja kvetiapina u trajanju od 10 sedmica na istoj skupini bolesnika (br.=710; prosječna starost: 83 godine; raspon: 56-99 godina), učestalost mortaliteta u bolesnika koji su liječeni kvetiapiinom bila je 5,5% u odnosu na 3,2% u skupine koja je liječena placebom. Tokom ovih ispitivanja uzrok smrti u bolesnika bio je raznolik i u skladu s očekivanjima za ovu populaciju.

Stariji pacijenti s Parkinsonovom bolešću (PD)/parkinsonizmom

Populacijska retrospektivna studija kvetiapina za liječenje bolesnika s MDD-om pokazala je povećani rizik od smrti tokom upotrebe kvetiapina u bolesnika starijih od 65 godina. Ta povezanost nije bila prisutna kad su bolesnici s PD-om uklonjeni iz analize. Potrebno je biti oprezan ako se kvetiapin propisuje starijim bolesnicima s PD.

Disfagija

Disfagija (vidjeti dio 4.8 Neželjeni učinci) je zabilježena uz kvetiapin. U bolesnika u kojih postoji rizik aspiracijske pneumonije kvetiapin treba koristiti s oprezom.

Konstipacija i opstrukcija crijeva

Konstipacija predstavlja faktor rizika za opstrukciju crijeva. Konstipacija i opstrukcija crijeva prijavljene su kod liječenja kvetiapiinom (vidjeti dio 4.8), a uključuju izvještaje o smrtnom ishodu u bolesnika s visokim rizikom za opstrukciju crijeva, uključujući one koji primaju višestruku istovremenu terapiju koja smanjuje motilitet crijeva i/ili ne mora pokazivati simptome konstipacije.

Bolesnike s opstrukcijom crijeva/ileusom treba liječiti uz strogi nadzor i hitnu medicinsku pomoć.

Venska tromboembolija

Zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE) kod uzimanja antipsihotika. Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često imaju stečeni faktor rizika pojave VTE, svi se potencijalni faktori rizika venske tromboembolije moraju identificirati prije i tokom liječenja s kvetiapiinom te se moraju poduzeti preventivne mjere.

Pankreatitis

Pankreatitis je bio prijavljen u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet. U prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, iako nisu svi slučajevi bili povezani s faktorima rizika, mnogi bolesnici su imali faktore za koje se zna da su povezani s pankreatitisom, kao što su povišeni trigliceridi (vidjeti dio 4.4), žučni kamenci te konzumacija alkohola.

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Druge informacije

Dostupne su samo nepotpune informacije o istovremenoj primjeni kvetiapina i valproata ili litija u liječenju umjerenih i teških maničnih epizoda; međutim, kombinirano liječenje se dobro podnosi (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Podaci pokazuju aditivni učinak u 3. sedmici liječenja.

Pogrešna primjena i zloupotreba

Prijavljeni su slučajevi pogrešne primjene i zloupotrebe. Potreban je oprez kad se kvetiapin propisuje bolesnicima s anamnezom zloupotrebe alkohola ili droga.

Kventiax sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog učinaka kvetiapina primarno na centralni nervni sistem, kvetiapin se mora primjenjivati s oprezom u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju na centralni nervni sistem, te s alkoholom.

Potreban je oprez u liječenju bolesnika koji uzimaju druge lijekove te pokazuju antiholinergičke (muskarinske) učinke (vidjeti dio 4.4).

Citohrom P450 (CYP) 3A4 je primarni enzim odgovoran za citohromom P450 posredovani metabolizam kvetiapina. U ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istovremeno davanje kvetiapina (u dozi od 25 mg) s ketokonazolom (CYP 3A4 inhibitor) potaknulo je peterostruko do osmerostruko povećanje vrijednosti AUC kvetiapina. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primjena kvetiapina s CYP 3A4 inhibitorima. Nadalje, istovremeno uzimanje kvetiapina sa sokom od grejpa se ne preporučuje.

U kliničkom ispitivanju više doza, u bolesnika, zbog procjene farmakokinetike kvetiapina primijenjenog prije i tokom liječenja karbamazepinom (koji je poznat kao induktor jetrenih enzima), istodobna primjena karbamazepina značajno je povećala klirens kvetiapina. Ovo povećanje klirensa smanjilo je sistemnu izloženost kvetiapinu (mjerenu pomoću površine ispod krivulje, AUC) na prosječnih 13% izloženosti tokom primjene samog kvetiapina; iako je u nekih bolesnika primijećen veći učinak. Kao posljedica ove interakcije može doći do smanjenja koncentracije u plazmi što može uticati na učinkovitost liječenja kvetiapienom. Istovremena primjena kvetiapina i fenitoina (drugog induktora mikrosomalnih enzima) dovela je do jako povećanog klirensa kvetiapina za oko 450%. U bolesnika koji primaju induktor jetrenih enzima, liječenje kvetiapienom treba uvesti jedino ako ljekar procijeni da je korist od kvetiapina veća od rizika uklanjanja induktora jetrenih enzima. Važno je svaku promjenu induktora činiti postepeno te, ako je potrebno, zamijeniti ga s ne-induktorom (npr. natrijevom valproatom) (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetika kvetiapina nije se značajnije promijenila kod istovremene primjene s antidepressivima, imipraminom (poznati CYP 2D6 inhibitor) ili fluoksetinom (poznati CYP 3A4 i CYP 2D6 inhibitor).

Farmakokinetika kvetiapina nije se značajnije promijenila kod istovremene primjene antipsihotika, risperidona ili haloperidola. Međutim, istovremena primjena kvetiapina i tioridazina je povećala klirens kvetiapina, za prosječno 70 %.

Farmakokinetika kvetiapina je ostala nepromijenjena kod istovremene primjene cimetidina.

Farmakokinetika litija nije se promijenila nakon istovremene primjene s kvetiapienom.

U šestosedmičnom, randomiziranom ispitivanju litija i kvetiapina s produženim oslobađanjem u odnosu na placebo i kvetiapin s produženim oslobađanjem, koje je obuhvatilo odrasle bolesnike s akutnom manijom, zabilježena je povećana incidencija ekstrapiramidalnih događaja (osobito tremor), somnolencija i porast tjelesne težine u grupi koja je dodatno primala litij u usporedbi s grupom koja je dodatno primala placebo (vidjeti dio 5.1).

Kod istovremene primjene, farmakokinetike natrijevog valproata i kvetiapina nisu bile promijenjene u klinički značajnom stepenu. Retrospektivna studija 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.

Studije u kojima su bile ispitivane interakcije s često korištenim kardiovaskularnim lijekovima nisu

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

dovršene.

Treba biti oprezan kod istovremene primjene kvetiapina s drugim lijekovima za koje se zna da uzrokuju poremećaj ravnoteže elektrolita ili produljuju QT interval.

Opisani su i lažno pozitivni nalazi ELISA-e (Enzyme-linked immunosorbent assay) na metadon i tricikličke antidepresive u bolesnika koji su uzimali kvetiapin. U takvim slučajevima se preporučuju dodatne tehnike temeljene na kromatografiji.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Prvo tromjesečje

Umjerena količina publiciranih podataka o trudnoćama izloženih lijeku (tj. između 300 - 1000 ishoda trudnoće), uključujući pojedinačna prijavljivanja i neka opservacijska ispitivanja ne upućuju na povećan rizik od malformacija tokom liječenja. Ipak, na temelju svih dostupnih podataka ne može se donijeti konačan zaključak. Ispitivanja na životinjama pokazuju reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se kvetiapin smije primjenjivati tokom trudnoće samo ako koristi opravdavaju moguće rizike.

Treće tromjesečje

U novorođenčadi izložene antipsihoticima (uključujući Kventiax) tokom trećeg trimestra trudnoće postoji rizik od nuspojava uključujući ekstrapiramidalne i/ili simptome ustezanja koji mogu varirati u jačini i trajanju nakon poroda. Prijavljeni su agitiranost, hipertonija, hipotonija, tremor, pospanost, respiratorni distress ili poremećaj hranjenja. Stoga je novorođenčad potrebno pomno nadzirati.

Dojenje

Na temelju veoma ograničenih podataka iz objavljenih izvještaja o izlučivanju kvetiapina u majčino mlijeko, čini se da je izlučivanje kvetiapina kod terapijskih doza nedosljedno. Zbog nedostatka čvrstih podataka, odluku o tome da li prekinuti s dojenjem ili nastaviti liječenjem Kventiaxom treba donijeti uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu.

Plodnost

Učinci kvetiapina na plodnost ljudi nisu ocijenjeni. Učinci povezani s povišenim razinama kvetiapina zabilježeni su kod štakora, međutim, ova činjenica nije od neposredne važnosti za ljude (vidjeti dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

△ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Kventiax umjereno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

Obzirom da se učinak kvetiapina primarno očituje na centralnom nervnom sistemu, kvetiapin može uticati na djelatnosti koje zahtijevaju mentalnu budnost. Bolesnici stoga moraju izbjegavati upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama dok se ne utvrdi njihova pojedinačna osjetljivost na lijek.

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljivani neželjeni učinci uz kvetiapin ($\geq 10\%$) ($\geq 10\%$) su somnolencija, omaglica, suha usta, glavobolja, simptomi povlačenja (prekida), povećanje razine triglicerida u serumu, povećanje ukupnog holesterola (pretežito LDL holesterola), smanjenje HDL holesterola u krvi, porast tjelesne težine, smanjena razina hemoglobina i ekstrapiramidni simptomi.

Zabilježene su teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju lijeka s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) u kombinaciji s liječenjem kvetiapiinom.

Tabelarni prikaz nuspojava

Učestalost neželjenih učinaka prikazana je kako slijedi: vrlo često ($> 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Vrlo često:	smanjena razina hemoglobina ²²
Često:	leukopenija ^{1,28} smanjen broj neutrofila, povišena razina eozinofila ²⁷
PI Text045042_2	11.01.2023 - Updated: 11.01.2023
	Page 8 of 18

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Manje često:	trombocitopenija, anemija, smanjen broj trombocita ¹³ , neutropenija ¹ neutropenija ¹
Rijetko:	agranulocitoza ²⁶
Poremećaji imunološkog sistema	
Manje često:	preosjetljivost (uključujući alergijske reakcije na koži)
Vrlo rijetko:	anafilaktička reakcija ⁵
Endokrini poremećaji	
Često:	hiperprolaktinemija ¹⁵ , sniženje ukupnog T ₄ ²⁴ , sniženje slobodnog T ₄ ²⁴ , sniženje ukupnog T ₃ ²⁴ , povišenje TSH ²⁴
Manje često:	sniženje slobodnog T ₃ ²⁴ , hipotiroidizam ²¹
Vrlo rijetko:	neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često:	povišene razine serumskih triglicerida ^{10,30} , povišen ukupni kolesterol (pretežno LDL kolesterol) ^{11,30} , smanjenje HDL kolesterola ^{17,30} , povećanje tjelesne težine ^{8,30}
Često:	povećani apetit, povišenje glukoze u krvi do hiperglikemijskih vrijednosti ^{6,30}
Manje često:	Hiponatremija ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , egzacerbacija postojeće šećerne bolesti
Rijetko:	metabolički sindrom ²⁹
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	neuobičajeni snovi i noćne more, suicidalne ideje i suicidalno ponašanje ²⁰
Rijetko:	somnambulizam i srodne reakcije poput govora u snu i poremećaja prehrane povezanog sa spavanjem
Poremećaji nervnog sistema	
Vrlo često:	Omaglica ^{4,16} , somnolencija ^{2,16} , glavobolja, ekstrapiramidalni simptomi ^{1,21}
Često:	dizartrija
Manje često:	napadaji/konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nogu, tardivna diskinezija ^{1,5} , sinkopa ^{4,16} zbunjenost
Srčani poremećaji	
Često:	tahikardija ⁴ , palpitacije ²³
Manje često:	produljenje QT intervala ^{1,12,18} , bradikardija ³²
Nije poznato	kardiomiopatija, miokarditis
Poremećaji oka	
Često:	zamućen vid
Krvožilni poremećaji	
Često:	ortostatska hipotenzija ^{4,16}
Rijetko:	venska tromboembolija ¹
Nepoznato:	moždani udar ³³
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	
Često:	dispneja ²³
Manje često:	rinitis
Poremećaji probavnog sistema	
Vrlo često:	suha usta
Često:	zatvor, dispepsija, povraćanje ²⁵
Manje često:	disfagija ⁷
Rijetko:	pankreatitis ¹ , opstrukcija crijeva/ileus
Poremećaji jetre i žuči	
Često:	povišenje razine serumске alanin aminotransferaze (ALT) ³ , povišenje razina gamma-GT ³
Manje često:	povećanje aspartat transaminaze (AST) u serumu ³
Rijetko:	žutica ⁵ , hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo rijetko:	Angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵
Nije poznato	toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP), Reakcija na lijek sa eozinofilijom i Sistemskim simptomima (DRESS), kožni vaskulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Vrlo rijetko:	rabdomioliza

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često:	retencija urina
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	
Nije poznato:	sindrom ustezanja u novorođenčadi ³¹
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Manje često:	seksualna disfunkcija
Rijetko:	prijapizam, galaktoreja, oticanje dojki, menstrualni poremećaji
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	simptomi ustezanja ^{1, 9}
Često:	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija
Rijetko:	neuroleptični maligni sindrom ¹ , hipotermija
Pretrage	
Rijetko:	povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi ¹⁴

- Vidjeti dio 4.4.
- Somnolencija se može pojaviti osobito tokom prve dvije sedmice liječenja i uglavnom prolazi uz nastavak primjene kvetiapina.
- Asimptomatski porast (pomak sa normalnih na > 3X ULN u bilo kojem trenutku) serumskih transaminaza (ALT, AST) ili razine gama-GT primijećeni su u nekih bolesnika koji su uzimali kvetiapin. Ovaj porast je uglavnom bio reverzibilan uz nastavak liječenja kvetiapienom.
- Kao i kod drugih antipsihotika koji blokiraju aktivnost alfa₁ adrenergičkih receptora, kvetiapin može često dovesti do ortostatske hipotenzije, povezane s omaglicom, tahikardijom te u nekih bolesnika sinkopom, osobito tokom inicijalnog razdoblja titracije doze (vidjeti dio 4.4).
- Izračun učestalosti ovih nuspojava napravljen je jedino na temelju podataka iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.
- Glukoza u krvi na tašte ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) ili glukoza u krvi ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) koja nije natašte, zabilježena u najmanje jednom slučaju.
- Porast učestalosti disfagije s kvetiapienom u poređenju s placebo primijećeno je jedino u kliničkim ispitivanjima bipolarnе depresije.
- Na temelju porasta tjelesne težine za >7% u odnosu na početnu. Događa se većinom tokom prvih sedmica terapije.
- Sljedeći simptomi ustezanja najčešće su zabilježeni u akutnim placebo kontroliranim, monoterapijskim kliničkim ispitivanjima, koja su procjenjivala simptome prekida liječenja: nesanicа, mučnina, glavobolja, proljev, povraćanje, omaglica i razdražljivost. Učestalost ovih reakcija značajno se smanjila nakon prve sedmice nakon prekida.
- Trigliceridi ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (bolesnici s <18 godina) ili ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (bolesnici s <18 godina) u barem jednom mjerenju.
- Holesterol ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (bolesnici s ≥ 18 godina) ili ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (bolesnici s <18 godina) u barem jednom mjerenju. Porast LDL kolesterola ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) je vrlo često zabilježen. Srednja vrijednost promjene kod bolesnika kod kojih je došlo do ovog porasta bila je 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
- Pogledajte donji tekst.
- Trombociti $\leq 100 \times 10^9/L$ u barem jednom mjerenju.
- Na temelju prijava nuspojava iz kliničkih ispitivanja, porast kreatin fosfokinaze nije bio povezan s neuroleptičkim malignim sindromom.
- Razina prolaktina (bolesnici s >18 godina): >20 $\mu\text{g/L}$ (>869,56 pmol/L) muškarci; >30 $\mu\text{g/L}$ (>1304,34 pmol/L) žene u bilo koje vrijeme.
- Može dovesti do padova.
- HDL kolesterol: <40 mg/dL (1,025 mmol/L) muškarci; <50 mg/dL (1,282 mmol/L) žene u bilo koje vrijeme.
- Učestalost bolesnika koji imaju pomak QTc <450 msec do ≥ 450 msec s porastom od ≥ 30 msec. U placebo kontroliranim ispitivanjima s kvetiapienom srednja vrijednost promjene te incidencija bolesnika s pomakom na klinički značajnu razinu slična je kod kvetiapina i placeba.
- Pomak od >132 mmol/L do ≤ 132 mmol/L u barem jednom navratu.
- Opisani su slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja koji su prijavljeni za vrijeme terapije kvetiapienom ili ubrzo nakon prestanka liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).
- Vidjeti dio 5.1.
- Barem jednom smanjeni hemoglobin to ≤ 130 g/L (8,07 mmol/L) muškarci i ≤ 120 g/L (7,45 mmol/L) žene, koji se dogodio u 11% bolesnika koji su uzimali kvetiapin u svim kliničkim ispitivanjima uključujući i otvorena ispitivanja. U tih bolesnika prosječno maksimalno smanjenje

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

- hemoglobina u bilo koje vrijeme je iznosilo -1,50 g/dL.
23. Ovi slučajevi su se često javljali uz postojeću tahikardiju, omaglicu, ortostatsku hipotenziju, i/ili osnovnu srčanu/respiratornu bolest.
 24. Temeljeno na pomaku s normalnih na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tokom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u ukupnom T4, slobodnom T4, ukupnom T3 i slobodnom T3 su definirani kao $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) i pomak u TSH je $> 5 \text{ mIU/L}$ u bilo kojem trenutku.
 25. Temeljeno na povećanoj učestalosti povraćanja u starijih bolesnika (≥ 65 godina).
 26. Pomak u neutrofilima sa $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ kao početne vrijednosti na $<0,5 \times 10^9/\text{L}$ u bilo kojem trenutku za vrijeme liječenja i na temelju bolesnika s teškom neutropenijom ($<0,5 \times 10^9/\text{L}$) i infekcijom tokom svih kliničkih ispitivanja kvetiapina (vidjeti dio 4.4).
 27. Temeljeno na pomaku sa normalnih na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tokom 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 na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tokom 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 nuspojave metaboličkog sindroma iz svih kliničkih ispitivanja s kvetiapienom.
 30. U nekih bolesnika, u kliničkim studijama primijećena su pogoršanja više od jednog metaboličkog faktora - težine, glukoze u krvi i lipida (vidjeti dio 4.4).
 31. Vidjeti dio 4.6.
 32. Može se dogoditi za vrijeme ili približno na početku liječenja i biti povezana s hipotenzijom i/ili sinkopom. U svim kliničkim ispitivanjima s kvetiapienom učestalost se bazira na izvješćima o štetnim događajima bradikardije i srodnim događajima.
 33. Bazirano na jednoj retrospektivnoj nerandomiziranoj epidemiološkoj studiji.
- Slučajevi produženja QT intervala, ventrikularna aritmija, nagla neobjašnjena smrt, srčani arrest i torsades de pointes zabilježeni su uz primjenu neuroleptika te se smatraju učincima klase.

Pedijatrijska populacija

Iste nuspojave koje su ranije opisane u odraslih treba uzeti u obzir u djece i adolescenata. Sljedeći prikaz nuspojava javlja se češće u djece i adolescenata (u dobi 10-17 godina) nego u odrasloj populaciji ili nisu uopće zabilježene u odraslih.

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti u sljedeće skupine: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), veoma rijetke ($< 1/10.000$), nepoznata učestalost (nije moguće ocijeniti iz raspoloživih podataka).

Endokrini poremećaji	
Vrlo često	povećanja razine prolaktina ¹
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često:	povećan apetit
Poremećaji nervnog sistema	
Vrlo često	ekstrapiramidni simptomi ^{3,4}
Često:	sinkopa
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	povišenja krvnog pritiska
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	
Često:	rinitis
Poremećaji probavnog sistema	
Vrlo često:	povraćanje
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često:	razdražljivost ³

1. Razina prolaktina (bolesnici s < 18 godina): $>20 \mu\text{g/L}$ ($>869,56 \text{ pmol/L}$) muškarci; $>26 \mu\text{g/L}$ ($>1130,428 \text{ pmol/L}$) žene u bilo koje vrijeme. Manje od 1% bolesnika imalo je porast razine prolaktina $>100 \mu\text{g/L}$.
2. Na temelju pomaka iznad klinički značajnih pragova (usvojenih na temelju kriterija Nacionalnog instituta za zdravlje) ili porasti $>20 \text{ mmHg}$ za sistolički ili $>10 \text{ mmHg}$ za dijastolički krvni pritisak u bilo koje vrijeme u dva akutna (3-6 sedmica) placebo kontrolirana ispitivanja na djeci i

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

- adolescentima.
3. Napomena: Učestalost je u skladu s onom primijećenom u odraslih, ali razdražljivost može biti povezana s različitim kliničkim implikacijama kod djece i adolescenata u odnosu na odrasle.
 4. Vidjeti dio 5.1.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Općenito, zabilježeni simptomi i znakovi rezultat su prejakog djelovanja aktivne supstance s poznatim farmakološkim učincima: pospanost, sedacija, tahikardija, hipotenzija i antikolinergički učinci.

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

Bolesnici s prethodno postojećom teškom kardiovaskularnom bolesti mogu imati povećan rizik od predoziranja (vidjeti dio 4.4, Kardiovaskularne bolesti).

Liječenje predoziranja

Nema specifičnog antidota za kvetiapin. U slučajevima teške intoksikacije, potrebno je razmotriti mogućnost primjene više lijekova, te se preporučuju postupci intenzivnog liječenja: održavanje prohodnosti dišnih putova, osiguravanje primjerene oksigenacije i ventilacije, kao i nadziranje i podrška kardiovaskularnog sistema. Na temelju objavljene literature, bolesnike s delirijem i agitacijom te jasnim antiholinergičkim sindromom mogu se liječiti fizostigminom, 1 - 2 mg (uz kontinuirano praćenje EKG-a). To se ne preporučuje kao standardno liječenje zbog mogućeg negativnog učinka fizostigmina na srčanu provodljivost. Fizostigmin se može primijeniti ako ne postoje EKG aberacije. Fizostigmin nemojte primjenjivati u slučaju disritmija, bilo kojeg stupnja srčanog bloka ili proširenja QRS-intervalu.

Iako prevencija resorpcije kod predoziranja nije istraživana, ispiranje želuca može biti indicirano u slučajevima teškog predoziranja i ako se ono može obaviti unutar jednog sata od ingestije. Treba razmotriti primjenu aktivnog ugljena.

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

Pomno medicinsko promatranje i nadzor treba nastaviti sve do oporavka bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: Antipsihotici, ATK oznaka: N05AH04

Mehanizam djelovanja:

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin i aktivni metabolit norkvetiapin međusobno djeluju s velikim brojem neurotransmiterskih receptora. Kvetiapin i norkvetiapin pokazuju afinitet za serotoninske (5HT₂) i dopaminske D₁ i D₂ receptore u mozgu. Vjeruje se da ova kombinacija antagonista receptora s većom selektivnošću za 5HT₂ u odnosu na D₂ receptore doprinosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i manjoj

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

vjerojatnosti pojave ekstrapiramidalnih nuspojava kod kvetiapina u odnosu na tipične antipsihotike. Kvetiapin i norkvetiapin nemaju značajniji afinitet za benzodiazepinske receptore, međutim, pokazuju jaki afinitet za histaminske i adrenergičke alfa1-receptore te umjereni afinitet za alfa2-receptore. Kvetiapin također pokazuje nizak afinitet ili ga uopće nema za nekoliko muskarinskih receptora, dok norkvetiapin posjeduje umjereni do jaki afinitet za nekoliko muskarinskih receptora, čime se mogu objasniti antiholinergički (muskarinski) učinci. Inhibicija NET (neurotransmisijskog prijenosnika) i djelomično agonističko djelovanje norkvetiapina na mjesima 5HT_{1A} može doprinijeti terapijskoj djelotvornosti kvetiapina kao antidepresiva.

Farmakodinamički učinci:

Kvetiapin je aktivan u testovima antipsihotičke aktivnosti, poput uvjetovanog izbjegavanja. On također blokira djelovanje dopaminskih agonista, što se mjeri ponašanjem ili elektrofiziološki, te podiže koncentracije dopaminskih metabolita, neurokemijski indeks blokade D₂-receptora.

U prekliničkim ispitivanjima predviđenim za EPS, kvetiapin se ne ponaša kao tipični antipsihotici i ima atipičan profil. Kvetiapin ne proizvodi hipersenzibilnost na dopaminski D₂-receptor nakon hronične primjene. Kvetiapin proizvodi jedino blagu katalepsiju pri dozama koje djeluju na blokiranje dopaminskog D₂-receptora. Kvetiapin pokazuje selektivnost prema limbičkom sistemu izazivajući blokadu depolarizacije mezolimbickih, ali ne i nigrostrijatalnih neurona koji sadrže dopamin nakon hronične primjene. Kvetiapin pokazuje minimalnu podložnost prema distoniji nakon akutne i kronične primjene kod Cebus majmuna koji su senzibilizirani na haloperidol ili onih koji nisu pod utjecajem psihotropnih lijekova (pogledajte odjeljak 4.8).

Klinička djelotvornost:

Shizofenija

Rezultati tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja, koristeći varijabilni raspon doze kvetiapina kod shizofrenih bolesnika, nisu pokazali nikakve razlike između kvetiapina i placeba u incidenciji EPS-a ili upotrebi konkomitantnih antikolinergika. Rezultati placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja s fiksnom dozom, koristeći raspon doze kvetiapina od 75 do 750 mg/dan, nisu pokazali nikakve razlike između kvetiapina i placeba u incidenciji EPS-a ili upotrebi konkomitantnih antikolinergika. Dugotrajna učinkovitost kvetiapina u prevenciji relapsa shizofrenih simptoma nije potvrđena u slijepim kliničkim studijama. U open label studijama, kod bolesnika sa shizofrenijom, kvetiapin je bio djelotvoran u održavanju kliničkog poboljšanja za vrijeme nastavka terapije kod bolesnika koji su reagirali na inicijalnu terapiju, što sugerira određenu dugoročnu djelotvornost.

Bipolarni poremećaj

U četiri placebom kontrolirana klinička ispitivanja, u kojima su se procjenjivale doze kvetiapina do 800 mg/dan u liječenju umjerenih ili teških maničnih epizoda (dva kao monoterapija i dva kao dodatna terapija uz litij ili valproat), nije bilo razlika između skupina liječenih kvetiapinom odnosno placebom u incidenciji EPS-a ili konkomitantnoj upotrebi antikolinergika.

Kod liječenja umjerenih do jakih epizoda manije, kvetiapin je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo u smanjivanju simptoma manije tokom 3 i 12 sedmica, tokom dva monoterapijska ispitivanja. Ne postoje podaci iz dugotrajnih ispitivanja koji bi pokazali učinkovitost kvetiapina u spriječavanju naknadnih epizoda manije ili depresije. Podaci o kvetiapinu u kombinaciji s divalproksom ili litijem kod akutnih umjerenih do jakih epizoda manije tokom 3 i 6 sedmica su ograničeni; međutim, kombinacija lijekova dobro se podnosila. Podaci su pokazali da se u 3. sedmici pojavljuje dodatni učinak. Drugo ispitivanje nije pokazalo dodatni učinak u 6. Sedmici.

Prosječna srednja doza kvetiapina kod ispitanika u zadnjoj sedmici bila je približno 600 mg na dan dok je približno 85% ispitanika bilo na dozi u rasponu od 400 do 800 mg na dan.

U 4 klinička ispitivanja u trajanju od 8 sedmica kod bolesnika s umjerenim do jakim epizodama depresije s bipolarnim I ili bipolarnim II poremećajem, kvetiapin IR od 300 mg i 600 mg pokazao se znatno superiornim u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo prema mjerenjima relevantnih rezultata: prosječno poboljšanje na MADRS te rezultat koji se može definirati kao minimalno 50 postotno poboljšanje u ukupnim MADRS rezultatima u odnosu na početnu vrijednost. Nije bilo razlike u veličini učinka između bolesnika koji su primali 300 mg kvetiapina IR i onih na dozi od 600 mg.

U fazi nastavka ova dva ispitivanja dokazano je da je dugotrajna terapija na bolesnicima koji su reagirali

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

na kvetiapin IR od 300 ili od 600 mg bila djelotvorna u usporedbi s placebom, s obzirom na depresivne simptome, ali ne i s obzirom na manične simptome.

U dvije studije o prevenciji rekurencije bolesti u kojima se ocjenjivao kvetiapin u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja, kod bolesnika s maničnim, depresivnim ili miješanim promjenama raspoloženja, kombinacija s kvetiapienom bila je superiorna u odnosu na monoterapiju stabilizatorima raspoloženja što se tiče produljenja vremenskog perioda prije povrata bilo kojih epizoda promjene raspoloženja (manične, miješane ili depresivne). Kvetiapin se davao dva puta dnevno u dozama koje su iznosile od 400 mg do 800 mg dnevno kao kombinacijska terapija s litijem ili valproatom.

U šestosedmičnom randomiziranom ispitivanju litija i kvetiapina s produženim oslobađanjem naspram placeba i kvetiapina s produženim oslobađanjem u odraslih bolesnika s akutnom manijom, razlika u srednjoj vrijednosti poboljšanja YMRS između grupe koja je dodatno primala litij i grupe koja je dodatno primala placebo iznosila je 2,8 bodova, a postotak bolesnika koji su odgovorili na liječenje (što je definirano kao 50%-tno poboljšanje od početnog rezultata na YMRS ljestvici) iznosio je 11% (79% u grupi koja je dodatno primala litij naspram 67% u grupi koja je dodatno primala placebo).

U jednom dugoročnom ispitivanju (do 2 godine terapije) koje je ispitivalo prevenciju rekurencije bolesti kod bolesnika s maničnim, depresivnim ili manično-depresivnim epizodama promjena raspoloženja, kvetiapin je bio superioran u odnosu na placebo što se tiče produženja vremenskog perioda prije rekurencije bilo kojih epizoda promjene raspoloženja (manične, manično-depresivne ili depresivne) kod bolesnika s bipolarnim I poremećajem. Broj bolesnika s epizodom promjene raspoloženja bio je 91 (22,5%) u skupini na kvetiapinu, 208 (51,5%) u skupini na placebo te 95 (26,1%) u skupinama na terapiji litijem. Kod bolesnika koji su reagirali na kvetiapin, kada se uspoređuje kontinuirano liječenje kvetiapienom i prelazak na litij, rezultati su pokazali da prelazak na terapiju litijem nije povezan s produženim vremenskim periodom prije rekurencije bilo koje epizode promjene raspoloženja.

Klinička su ispitivanja pokazala da je kvetiapin učinkovit kod shizofrenije i manije kada se daje dva puta dnevno, premda kvetiapin ima farmakokinetički poluživot od približno 7 sati. Ovo je nadalje potvrđeno podacima iz ispitivanja tomografije pozitronske emisije (PET), koja je pokazala da se kod kvetiapina zauzetost 5HT₂- i D₂-receptora održava i do 12 sati. Nije procijenjena sigurnost ni učinkovitost doza koje su veće od 800 mg na dan.

Klinička sigurnost primjene

U kratkoročnim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima shizofrenije i bipolarnu maniju skupna incidencija ekstrapiramidalnih simptoma bila je slična placebo (shizofrenija: 7,8% za kvetiapin i 8,0% za placebo; bipolarnu maniju: 11,2% za kvetiapin i 11,4% za placebo). Veći udio ekstrapiramidalnih simptoma uočen je u ispitanika 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 ekstrapiramidalnih simptoma bila je 8,9% za kvetiapin u odnosu na 3,8% za placebo. U kratkoročnim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u velikom depresivnom poremećaju skupna incidencija ekstrapiramidalnih simptoma bila je 5,4% za kvetiapin produljenog oslobađanja i 3,2% za placebo. U kratkoročnim, placebo kontroliranim monoterapijskim kliničkim ispitivanjima u starijih bolesnika s velikim depresivnim poremećajem, skupna incidencija ekstrapiramidalnih simptoma je bila 9,0% za kvetiapin prilagođenog oslobađanja i 2,3% za placebo. U bipolarnoj depresiji i velikom depresivnom poremećaju incidencija pojedinih štetnih događaja (npr. akatizija, ekstrapiramidalni poremećaj, tremor, diskinezija, distonija, nemir, nevoljne mišićne kontrakcije, psihomotorna hiperaktivnost i mišićna rigidnost) nisu prelazile 4% u bilo kojoj terapijskoj skupini.

U kratkoročnim, placebo kontroliranim ispitivanjima (u rasponu od 3 do 8 sedmica) s fiksnim dozama (50 mg/dan do 800 mg/dan), srednja vrijednost dobivanja na težini 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 ≥7% tjelesne težine varirao je 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.

U kratkoročnim ispitivanjima fiksnom dozom (50 mg/dan do 800 mg/dan) uz kontrolu placebo (u trajanju od 3 do 8 sedmica), srednje povećanje tjelesne težine u bolesnika liječenih kvetiapienom kretao

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

se u rasponu od 0,8 kg za dozu od 50 mg dnevno do 1,4 kg kod dnevne doze od 600 mg (s manjim prirastom kod doze od 800 mg dnevno), u usporedbi s 0,2 kg za bolesnike liječene placebom. Postotak bolesnika liječenih kvetiapiinom kod kojih je prirast iznosio $\geq 7\%$ tjelesne težine kretao se u rasponu od 5,3% za dnevnu dozu od 50 mg do 15,5% za dnevnu dozu od 400 mg (uz niži prirast za dnevne doze od 600 i 800 mg), u usporedbi s 3,7% za bolesnike koji su primali placebo.

Šestosedmično randomizirano ispitivanje litija i kvetiapina s produženim oslobađanjem naspram placeba i kvetiapina s produženim oslobađanjem u odraslih bolesnika s akutnom manijom, pokazuje da kombinacija kvetiapina s produženim oslobađanjem uz litij dovodi do više nuspojava (63% naspram 48% kod kombinacije kvetiapina produženog oslobađanja s placebom). Rezultati sigurnosti primjene pokazali su veću incidenciju ekstrapiramidnih simptoma prijavljenih kod 16,8% bolesnika u skupini s dodanim litijem i 6,6% u skupini s dodanim placebom, a većina je obuhvaćala tremor koji je prijavljen kod 15,6% bolesnika u skupini kojoj je dodan litij i kod 4,9% u skupini kojoj je dodan placebo. Incidencija somnolencije bila je veća u skupini koja je primala kvetiapin s produženim otpuštanjem i litij (12,7%) u usporedbi sa skupinom koja je primala kvetiapin s produženim otpuštanjem i placebo (5,5%). Također je veći postotak bolesnika liječen u skupini kojoj je dodan litij (8,0%) imao povećanje tjelesne težine ($\geq 7\%$) na kraju liječenja u usporedbi s bolesnicima iz skupine kojoj je dodan placebo (4,7%).

Dugoročnija ispitivanja za prevenciju relapsa imala su i razdoblje otvorenog tipa (u rasponu od 4 do 36 sedmica) tokom 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 tokom razdoblja ispitivanja otvorenog tipa bio je 2,56 kg, a do 48. sedmice 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 placebom srednji dobitak na težini tokom otvorenog razdoblja ispitivanja bio je 2,39 kg, a do 48. sedmice randomizacijskog razdoblja srednji dobitak na težini bio je 0,89 kg u usporedbi s početnim vrijednostima otvorenog razdoblja ispitivanja.

U placebo kontroliranim ispitivanjima na starijim bolesnicima s psihozom vezanom uz demenciju, učestalost cerebrovaskularnih nuspojava na svakih 100 zbirnih godina bolesnika nije bila viša kod bolesnika liječenih kvetiapiinom u odnosu na bolesnike koji su dobivali placebo.

U placebo kontrolisanom monoterapijskom ispitivanju na bolesnicima s početnim brojem neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$, učestalost najmanje jedne pojave broja neutrofila $< 1,5 \times 10^9/L$, bila je 1,9% kod bolesnika liječenih kvetiapiinom u odnosu na 1,5% kod bolesnika koji su primali placebo. Incidencija pomaka na $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ bila je jednaka (0,2%) u bolesnika liječenih kvetiapiinom kao i u bolesnika liječenih placebom. U svim kliničkim ispitivanjima (placebo kontroliranim, otvorenim (open-label), s aktivnom usporednom skupinom; na bolesnicima s početnim brojem neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$), učestalost najmanje jedne pojave broja neutrofila $< 1,5 \times 10^9/L$ bila je 2,9% u bolesnika liječenih kvetiapiinom, dok je učestalost broja neutrofila u rasponu od $< 0,5 \times 10^9/L$ bila 0,21% u 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 T_3 ili T_4 i TSH u ovim ispitivanjima je bila rijetka i zapažene promjene u razinama hormona štitnjače nisu bile povezane s klinički simptomatskim hipotiroidizmom. Smanjenje ukupnog i slobodnog T_4 je bilo maksimalno unutar prvih šest sedmica liječenja kvetiapiinom, bez daljnjeg smanjenja tokom dugoročnog liječenja. U oko 2/3 svih slučajeva, prestanak liječenja kvetiapiinom je bio povezan s obratom učinka na ukupni i slobodni T_4 , bez obzira na dužinu liječenja.

Katarakta/zamućenje leće

Kliničko ispitivanje u kojem je evaluiran kataraktogeni uticaj kvetiapina (200 do 800 mg na dan) naspram risperidona (2 do 8 mg) na razvoj katarakte u bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem je pokazala da povećani opacitet leća nije bio značajno veći kod kvetiapina (4%) u odnosu na risperidon (10%) u bolesnika koji su uzimali lijek tokom najmanje 21 mjesec.

Pedijatrijska populacija

Učinkovitost i sigurnost kvetiapina proučavani su u placebo kontrolisanom ispitivanju liječenja manije koje je trajalo 3 sedmice (n= 284 bolesnika iz SAD-a, u dobi od 10-17 godina). Oko 45% populacije bolesnika imalo je dodatnu dijagnozu poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD). Također, provedeno je placebo kontrolirano ispitivanje liječenja shizofrenije koje je trajalo 6 sedmica (n = 222

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

bolesnika, u dobi od 13-17 godina). U oba su ispitivanja isključeni bolesnici u kojih je poznato da nisu reagirali na kvetiapin. Liječenje kvetiapienom je započeto s 50 mg na dan, te drugog dana povišeno na 100 mg na dan; postepeno je doza titrirana do ciljane doze (400-600 mg na dan za maniju; 400-800 mg na dan za shizofreniju) povećanjem od 100 mg na dan koja su davana dva do tri puta dnevno.

U ispitivanju u kojem su sudjelovali bolesnici s manijom, razlika između srednje promjene LS u odnosu na početnu prema ukupnom zbroju YMRS (aktivni minus placebo) bila je -5,21 za kvetiapin od 400 mg na dan te -6,56 za kvetiapin od 600 mg na dan. Učestalost odgovora (poboljšanje prema YMRS od $\geq 50\%$) bila je 64% za kvetiapin od 400 mg na dan, 58% za kvetiapin 600 mg na dan te 37% u placebo skupini.

U ispitivanju u kojem su sudjelovali bolesnici sa shizofrenijom, razlika između srednje promjene LS u odnosu na početnu prema ukupnom zbroju PANSS (aktivni minus placebo) bila je -8,16 za kvetiapin od 400 mg na dan te -9,29 za kvetiapin od 800 mg na dan. Niti niska doza (400 mg na dan) niti visoka doza (800 mg na dan) kvetiapina nije bila bolja od placeba s obzirom na postotak bolesnika u kojih je postignut odgovor na liječenje, definiran kao smanjenje ukupnog zbroja PANSS u odnosu na početni od $\geq 30\%$. I kod manije i kod shizofrenije više doze lijeka su dovele do nižih stopa odgovora.

U trećem kratkotrajnom, placebom kontroliranom, monoterapijskom ispitivanju kvetiapina produženog oslobađanja u djece i adolescenata (u dobi 10 - 17 godina) s bipolarnom depresijom, nije dokazana djelotvornost.

Ne postoje podaci o održavanju učinka ili prevenciji relapsa u ovoj dobnoj skupini.

Klinička sigurnost:

U kratkoročnim pedijatrijskim ispitivanjima s kvetiapienom gore opisanim, stope EPS u aktivnoj terpiji kvetiapienom u odnosu na placebo bile su 12,9% naspram 5,3% kod ispitivanja sa šizofrenijom, 3,6% naspram 1,1% kod bipolarnе manije, i 1,1% naspram 0% kod bipolarnе depresije. Stope porasta tjelesne težine $\geq 7\%$ od osnovne tjelesne težine u aktivnoj grupi sa kvetiapienom naspram placeba bile su 17% naspram 2,5% kod šizofrenije i bipolarnе manije, a 13,7% u odnosu na 6,8% kod bipolarnе depresije. Stope suicida srodnih događaja u aktivnoj terapiji sa kvetiapienom naspram placeba bile su 1,4% vs 1,3% u shizofreniji, 1,0% u odnosu na 0% kod bipolarnе manije, i 1,1% u odnosu na 0% bipolarnе depresije. Tokom produžene faze praćenja nakon liječenja kod ispitivanja na pacijentima sa bipolarnom depresijom postoje dva dodatna događaja samoubojstva kod dva bolesnika; jedan od tih bolesnika je koristio kvetiapin u vrijeme događaja.

Dugotrajna sigurnost:

U dodatnom otvorenom ispitivanju koje je trajalo 26 sedmica (n= 380 bolesnika), u kojem je kvetiapin fleksibilno doziran u rasponu 400-800 mg na dan, dobivene su dodatne informacije o sigurnosti. Zabilježen je porast krvnog pritiska u djece i adolescenata te pojačan apetit, ekstrapiramidalni simptomi i porast prolaktina u serumu veće učestalosti u djece i adolescenata od one koja je zabilježena u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

S obzirom na porast tjelesne težine, za prilagodbu za normalan rast na duži rok, povećanje od najmanje 0,5 standardne devijacije u odnosu na početne vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI) je bilo korišteno kao mjera klinički značajne promjene; 18,3% bolesnika koji su bili liječeni kvetiapienom za najmanje 26 sedmica su ispunili ovaj kriterij.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Kvetiapin se dobro apsorbira i opsežno metabolizira nakon peroralne primjene. Uzimanje s hranom ne utiče znatno na bioraspoloživost kvetiapina. Stabilne vršne molarne koncentracije aktivnog metabolita norkvetiapina su 35% u odnosu na one kod kvetiapina.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetike kvetiapina i norkvetiapina su linearne kroz odobreni raspon doziranja.

Distribucija

Postotak vezanja kvetiapina na bjelancevine plazme iznosi približno 83%.

Biotransformacija

Kvetiapin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri, s time da nakon primjene radioaktivno označenog

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

ketiapina ishodišna supstancija čini manje od 5% nepromijenjene supstance povezane s lijekom u mokraći i stolici. Ispitivanjima *in vitro* utvrđeno je da CYP3A4 predstavlja primarni enzim odgovoran za citohromom P450 posredovani metabolizam ketiapina. Norkvetiapin se primarno stvara i eliminira putem CYP3A4 enzima.

Približno 73% radioaktivne supstancije se izlučuje urinom, a 21% stolicom.

Ustanovljeno je da su ketiapin i neki od njegovih metabolita (uključujući norkvetiapin) slabi inhibitori aktivnosti humanog citohroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 *in vitro*. *In vitro* CYP inhibicija uočena je jedino u koncentracijama od približno 5 do 50 puta većim od onih koje su uočene pri rasponu doze od 300 do 800 mg na dan u ljudi. Na temelju ovih *in vitro* rezultata ne postoji vjerojatnost da će istodobna primjena ketiapina s drugim lijekovima rezultirati klinički značajnom inhibicijom citohroma P450 putem metabolizma drugog lijeka. Iz ispitivanja na životinjama evidentno je da ketiapin može inducirati enzime citohroma P450. Međutim, kod specifičnog ispitivanja interakcije na psihotičnim bolesnicima nije pronađeno povećanje aktivnosti citohroma P450 nakon primjene ketiapina.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije ketiapina i norkvetiapina su približno 7 sati za ketiapin i 12 za norkvetiapin. Prosječna frakcija molarne doze slobodnog ketiapina i aktivnog metabolita norkvetiapina u humanoj plazmi izlučenog u urinu je <5%.

Posebne populacije

Spol

Kinetika ketiapina ne razlikuje se u žena i muškaraca.

Stariji

Srednji klirens ketiapina u starijih osoba je približno 30 do 50% niži od onog koji se vidi u odraslih u dobi od 18 do 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Srednji klirens ketiapina iz plazme bio je snižen približno 25% u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min/1,73 m²), ali se pojedinačne vrijednosti klirensa nalaze unutar raspona normalnih vrijednosti.

Oštećenje funkcije jetre

Srednji klirens ketiapina iz plazme snižen je za približno 25% u osoba s oštećenjem jetre (stabilna alkoholna ciroza). Obzirom da se ketiapin u znatnoj mjeri metabolizira u jetri, u bolesnika s oštećenjem jetre se mogu očekivati više koncentracije u plazmi, te zbog toga mogu biti neophodne prilagodbe dnevne doze (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nizu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja o genotoksičnosti nije bilo dokazane genotoksičnosti. Sljedeće devijacije uočene su na laboratorijskim životinjama kod klinički značajnog stupnja izlaganja, ali ove devijacije nisu za sada potvrđene dugotrajnim kliničkim istraživanjem: u štakora je uočena depozicija pigmenta na štitnoj žlijezdi; kod makaki (*cynomolgus*) majmuna uočena je hipertrofija folikularnih stanica štitne žlijezde, smanjenje razine T₃ u krvi, smanjene koncentracije hemoglobina te smanjeni broj crvenih i bijelih krvnih stanica, a u pasa zamućenost leće i mrežnica. (Za mrežnicu/zamućenost leće vidjeti dio 5.1).

U ispitivanju embriofetalne toksičnosti na kunićima, fetalna incidencija karpalno/tarzalne fleksure je bila povećana. Ovaj učinak se pojavljivao u prisutnosti očiglednih učinaka na majku, kao što je smanjeni prirast tjelesne težine. Ovi su učinci bili vidljivi kod izloženosti majki sličnim ili neznatno povišenim razinama kod ljudi uz maksimalnu terapijsku dozu. Nije poznata važnost ovog nalaza za ljude.

U ispitivanju fertiliteta kod štakora, uočeni su nebitna redukcija plodnosti mužjaka i lažna trudnoća,

1.3.1	Quetiapine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

produljeno razdoblje diestrusa, povećan prekoitalni interval i smanjena stopa trudnoća. Ovi učinci su povezani s povišenim razinama prolaktina i nisu neposredno značajni za ljude zbog razlika između vrsta u hormonalnoj kontroli reprodukcije.

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

laktoza monohidrat

kalcij-hidrogenfosfat dihidrat

mikrokristalna celuloza

povidon

natrij karboksimetilškrob (vrsta A)

magnezij-stearat

Film-ovojnica

hipromeloza

titan-dioksid (E171)

makrogol

žuti željezo-oksidi (E172) - samo kod tableta od 25 mg i 100 mg

crveni željezo-oksidi (E172) - samo kod tableta od 25 mg.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Blister (PVC/Al-folija): 60 filmom obloženih tableta (6 blistera po 10 tableta), u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo

Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

△Kventiax, 60 x 25 mg, filmom obložena tableta:

△Kventiax, 60 x 100 mg, filmom obložena tableta:

△Kventiax, 60 x 150 mg, filmom obložena tableta:

△Kventiax, 60 x 200 mg, filmom obložena tableta:

△Kventiax, 60 x 300 mg, filmom obložena tableta: