

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Volqer 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Volqer 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Volqer 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Volqer 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Volqer 50 mg sadrži 50 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata)
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 14 mg laktoze (bezvodne) po tableti

Volqer 200 mg sadrži 200 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata)
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 56 mg laktoze (bezvodne) po tableti

Volqer 300 mg sadrži 300 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata)
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 85 mg laktoze (bezvodne) po tableti

Volqer 400 mg sadrži 400 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata)
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 113 mg laktoze (bezvodne) po tableti

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Volqer 50 mg: bijela do skoro bijela, okrugla bikonveksna tableta, promjera 7,1 mm i debljine 3,2 mm, s utisnutim "50" na jednoj strani.

Volqer 200 mg: bijela do skoro bijela, duguljasta bikonveksna tableta, dužine 15,2 mm, širine 7,7 mm i debljine 4,8 mm, s utisnutim "200" na jednoj strani.

Volqer 300 mg: bijela do skoro bijela, duguljasta bikonveksna tableta, dužine 18,2 mm, širine 8,2 mm i debljine 5,4 mm, s utisnutim "300" na jednoj strani.

Volqer 400 mg: bijela do skoro bijela, ovalna bikonveksna tableta, dužine 20,7 mm, širine 10,2 mm i debljine 6,3 mm, s utisnutim "400" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Volqer tablete s produljenim oslobađanjem su indicirane za:

- liječenje shizofrenije
- liječenje bipolarnog poremećaja:

- za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju
 - za liječenje velikih depresivnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem
 - 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 (eng. *Major Depressive Disorder*, MDD) koji su imali suboptimalni odgovor na monoterapiju antidepresivima (vidjeti dio 5.1). Prije početka liječenja, kliničari moraju uzeti u obzir sigurnosni profil kvetiapina (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Odrasli:

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

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

Za liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju

Volqer tablete s produljenim oslobađanjem je potrebno uzimati prije spavanja. Ukupna dnevna doza u prva četiri dana liječenja iznosi: 50 mg (prvi dan), 100 mg (drugi dan), 200 mg (treći dan) i 300 mg (četvrti dan). Preporučena dnevna doza iznosi 300 mg. 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 bipolarnih poremećaja. Klinička ispitivanja su pokazala 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, bolesnici u kojih je došlo do odgovora na Volqer tablete s produljenim oslobađanjem u akutnom liječenju bipolarnog poremećaja, moraju nastaviti s uzimanjem jednake doze Volqer tableta s produljenim oslobađanjem prije spavanja. Doza 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

Volqer tablete s produljenim oslobađanjem je potrebno davati prije spavanja. Dnevna doza na početku terapije iznosi 50 mg prvi i drugi dan, te 150 mg treći i četvrti dan. Antidepresivni učinak je opažen pri 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 50 mg/dan u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima kao monoterapija. Postoji povećan rizik od štetnih događaja pri višim dozama. Zbog toga kliničari trebaju koristiti najnižu učinkovitu dozu za liječenje, počevši s 50 mg/dan. Povećanje doze sa 150 na 300 mg/dan treba se osnivati na procjeni pojedinog bolesnika.

Prelazak s kvetiapin tableta s trenutnim oslobađanjem:

Radi praktičnijeg doziranja, bolesnike koji se trenutno liječe podijeljenim dozama kvetiapin tableta s trenutnim oslobađanjem može se prebaciti na Volqer tablete s produljenim oslobađanjem, primijenjene u ekvivalentnoj ukupnoj jednokratnoj dnevnoj dozi. Može biti potrebna individualna prilagodba doze.

Stariji bolesnici:

Kao i kod drugih antipsihotika i antidepresiva, Volqer tablete s produljenim oslobađanjem se mora davati s oprezom starijim bolesnicima, osobito u početnom razdoblju doziranja. Brzina titiranja doze lijeka Volqer 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 % do 50 % u usporedbi s mlađim bolesnicima. Stariji bolesnici trebaju započeti liječenje s 50 mg/dan. Ta se doza može povećavati u koracima od 50 mg/dan do učinkovite doze, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti individualnog bolesnika.

U starijih bolesnika s velikim depresivnim epizodama u velikom depresivnom poremećaju, doziranje je potrebno započeti s 50 mg/dan prvi do treći dan, povećavajući dozu do 100 mg/dan četvrti dan i 150 mg/dan osmi dan. Potrebno je koristiti najnižu učinkovitu dozu, počevši s 50 mg/dan. Na osnovi procjene pojedinog bolesnika, ako je potrebno povećanje doze na 300 mg/dan, to se ne smije učiniti prije 22. dana liječenja.

Djelotvornost i sigurnost nije procijenjena u bolesnika starijih od 65 godina s depresivnim epizodama u okviru bipolarnog poremećaja.

Pedijatrijska populacija:

Primjena lijeka Volqer u djece i adolescenata mlađih od 18 godina se ne preporučuje, zbog nedostatka podataka u prilog primjene u toj dobnoj skupini. Dostupni dokazi iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja su prikazani u dijelovima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Oštećenje funkcije bubrega:

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre:

Kvetiapin se opsežno metabolizira u jetri. Zbog toga je Volqer potrebno primjenjivati oprezno u bolesnika s poznatim oštećenjem funkcije jetre, osobito tijekom početnog razdoblja doziranja. U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, liječenje je potrebno započeti dozom od 50 mg dnevno. Doza se potom može povećavati u koracima od 50 mg/dan do postizanja učinkovite doze, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti kod pojedinog bolesnika.

Način primjene

Volqer tablete s produljenim oslobađanjem je potrebno uzimati jednom dnevno, bez hrane. Tablete treba progutati cijele, a ne ih prepoloviti, žvakati ili drobiti.

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

S obzirom da Volqer tablete s produljenim oslobađanjem imaju 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, međutim dugoročna djelotvornost i sigurnost primjene u obliku monoterapije je procijenjena u odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena kvetiapina kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina, zbog nedostatka podataka o djelovanju lijeka u toj dobnoj skupini. Klinička ispitivanja s kvetiapihom su pokazala kako se, uz poznati sigurnosni profil identificiran u odraslih (vidjeti dio 4.8), određeni štetni događaji pojavljuju s većom učestalosti 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 kod odraslih (povišenje krvnog tlaka). Primijećene su i promjene u vrijednostima testova funkcije štitne žlijezde u djece i adolescenata.

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

U placebo-kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod djece i adolescenata, kvetiapin je bio povezan s većom incidencijom ekstrapiramidnih simptoma (EPS) u usporedbi s placeboom u bolesnika liječenih zbog shizofrenije, bipolarnu manije i bipolarnu depresiju (vidjeti dio 4.8).

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje:

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

Pored toga, liječnici moraju razmotriti mogući rizik od događaja povezanih sa suicidom nakon naglog prekida liječenja kvetiapihom, zbog poznatih faktora rizika za bolest koja se liječi.

Druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje kvetiapin također mogu biti povezana s povećanim rizikom od događaja povezanih sa suicidom. Dodatno, ova stanja mogu biti komorbiditet uz velike depresivne epizode. Zbog toga se prilikom liječenja bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima moraju poduzeti iste mjere opreza kao u liječenju 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 ideja, izloženi većem riziku od suicidalnih misli ili pokušaja suicida te da ih se mora pažljivo nadgledati tijekom liječenja. Meta-analiza placeboom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresivnih lijekova u odraslih pacijenata s psihijatrijskim poremećajima je pokazala povećani rizik od suicidalnog ponašanja pri uzimanju antidepresiva u usporedbi s placeboom 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 osobe koje brinu o bolesnicima) se mora upozoriti da je potrebno pratiti bilo kakvo kliničko pogoršanje, suicidalno ponašanje ili misli i neobične promjene ponašanja, te odmah potražiti liječnički savjet ako su ti simptomi prisutni.

U kratkoročnim placeboom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnika s velikim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju, primijećen je povećani rizik od događaja povezanih sa suicidom u mlađih odraslih bolesnika (mlađi od 25 godina) koji su liječeni kvetiapihom u usporedbi s onima liječenim placeboom (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 sa drugim antidepresivima.

Metabolički rizik:

S obzirom na rizik od pogoršanja metaboličkog profila primijećenog u kliničkim ispitivanjima, što 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).

Primjena kvetiapina se povezuje s razvojem akatizije, karakterizirane subjektivnim neugodnim ili uznemirujućim osjećajem nemira i potrebe za kretanjem koje često prati nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja. Ovo će se najvjerojatnije pojaviti u prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika kod kojih se pojave ovi simptomi povećanje doze može biti štetno.

Tardivna diskinezija:

U slučaju pojave znakova i simptoma tardivne diskinezije mora se razmotriti smanjenje doze ili prekid uzimanja kvetiapina. Simptomi tardivne diskinezije mogu se pogoršati ili čak pojaviti nakon prestanka terapije (vidjeti dio 4.8).

Somnolencija i omaglica:

Liječenje kvetiapiinom povezano je sa somnolencijom i povezanim simptomima, kao što je sedacija (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima liječenja bolesnika s bipolarnom depresijom i velikim depresivnim poremećajem, ti 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 kvetiapiinom je povezano s ortostatskom hipotenzijom i posljedično, omaglicom (vidjeti dio 4.8) koja se, poput somnolencije, obično pojavljuje tijekom početnog razdoblja titracije doze. To može povećati učestalost pojave nehotičnih ozljeda (pad), osobito kod starije populacije. Zbog toga 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. U slučaju pojave ortostatske hipotenzije, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili postupnije titriranje doze, osobito u bolesnika s podležćom 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 kod ostalih antipsihotika, nužan je oprez u liječenju bolesnika s anamnezom napadaja (vidjeti dio 4.8).

Neuroleptički maligni sindrom:

Neuroleptički maligni sindrom se povezuje s uzimanjem antipsihotika, uključujući kvetiapin (vidjeti dio 4.8). Kliničke manifestacije uključuju: hipertermiju, promijenjen mentalni status, ukočenost mišića, autonomnu nestabilnost i povišenu kreatin fosfokinazu. U tom slučaju, mora se prekinuti liječenje kvetiapiinom i poduzeti odgovarajuće medicinske mjere.

Teška neutropenija i agranulocitoza:

Teška neutropenija (broj neutrofila $<0,5 \times 10^9/l$) je prijavljena u kliničkim ispitivanjima s kvetiapiinom. U većini slučajeva teška neutropenija se javljala unutar nekoliko mjeseci od početka liječenja kvetiapiinom. Nije bilo vidljive povezanosti s primijenjenom dozom kvetiapina. Tijekom primjene nakon stavljanja lijeka u promet, neki slučajevi su bili fatalni. Mogući faktori rizika za pojavu neutropenije uključuju postojeći niži broj bijelih krvnih stanica (leukocita), kao i neutropenija uzrokovana lijekovima u anamnezi bolesnika.

Međutim, bilo je slučajeva pojave kod bolesnika bez prethodno postojećih faktora rizika. Primjenu kvetiapina mora se prekinuti kod bolesnika s brojem neutrofila $<1,0 \times 10^9/l$. Bolesnike se mora promatrati kako bi se uočili znakovi i simptomi infekcije, te kontrolirati broj neutrofila (dok ne prijeđu $1,5 \times 10^9/l$) (vidjeti dio 5.1).

Na neutropeniju je potrebno posumnjati u bolesnika koji imaju infekciju ili vrućicu, osobito u odsutnosti očitih predisponirajućih faktora, a mora se 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 kvetiapiinom. U tih bolesnika je potrebno 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 kvetiapiinom. Kod bolesnika koji se već liječe induktorima jetrenih enzima, početak liječenja kvetiapiinom preporučuje se samo onda ako liječnik smatra da prednosti kvetiapina premašuju rizike od prekida terapije induktorom jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postupno, te ako je neophodno, zamjeni s lijekovima koji ne induciraju jetrene enzime (npr. natrijev valproat).

Tjelesna težina:

Povećanje tjelesne težine je prijavljeno kod bolesnika liječenih kvetiapiinom što se mora nadzirati i poduzeti odgovarajuće kliničke mjere, u skladu sa smjernicama za antipsihotike (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Hiperglikemija:

Hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa povremeno povezana s 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. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje u skladu sa smjernicama 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 rizičnim faktorima za šećernu bolest mora se redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja kontrole glukoze. Tjelesnu težinu je potrebno redovito kontrolirati.

Lipidi:

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

QT prolongacija:

U kliničkim ispitivanjima, kao i tijekom primjene lijeka sukladno Sažetku opisa svojstava lijeka, kvetiapin nije doveden u vezu s trajnim produženjem apsolutnog QT intervala. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je produljenje QT intervala tijekom primjene kvetiapina u terapijskim dozama (vidjeti dio 4.8) i prilikom predoziranja (vidjeti dio 4.9). Kao i kod drugih antipsihotika, potreban je oprez prilikom propisivanja kvetiapina u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima ili bolesnika s obiteljskom anamnezom produljenja QT intervala. Također je potreban oprez prilikom propisivanja kvetiapina s lijekovima za koje je poznato da produžuju QT interval, ili pri istodobnoj primjeni neuroleptika, osobito u starijih, u bolesnika s kongenitalnim sindromom produljenja QT intervala, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom (vidjeti dio 4.5).

Kardiomiopatija i miokarditis:

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

Reakcije ustezanja:

Akutni simptomi ustezanja poput nesаницe, mučnine, glavobolje, proljeva, povraćanja, omaglice i razdražljivosti, opisani su nakon naglog prekida uzimanja kvetiapina. Preporučuje se postupno prekidanje primjene lijeka tijekom perioda od najmanje jednog do dva tjedna (vidjeti dio 4.8).

Stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom:

Kvetiapin nije odobren za liječenje psihoze povezane s demencijom.

U randomiziranim, placebom kontroliranim ispitivanjima u populaciji s demencijom, uz pojedine atipične antipsihotike opaženo je približno trostruko povećanje rizika od cerebrovaskularnih štetnih događaja. Mehanizam tog povećanja rizika nije poznat. Povećanje rizika ne može se isključiti za druge antipsihotike ili druge populacije bolesnika. Kvetiapin se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s rizičnim faktorima za moždani udar.

U meta-analizi atipičnih antipsihotika, prijavljeno je kako su stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom izloženi povećanom riziku od smrti u usporedbi s placebom. U dva desetotjedna placebom kontrolirana ispitivanja s kvetiapienom, u istoj populaciji bolesnika (n=710; prosječna starost: 83 godine, raspon: 56-99 godina), incidencija mortaliteta u bolesnika liječenih kvetiapienom iznosila je 5,5 % u usporedbi s 3,2 % u skupini koja je primala placebo. U tim 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 prijavljena tijekom liječenja kvetiapienom. Preporučuje se oprez prilikom liječenja kvetiapienom u bolesnika kod kojih postoji rizik za aspiracijsku pneumoniju.

Konstipacija i opstrukcija crijeva:

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

Venska tromboembolija (VTE):

Tijekom primjene antipsihotika prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). S obzirom da su u bolesnika koji se liječe antipsihoticima često prisutni stečeni faktori rizika za VTE, neophodno je identificirati sve moguće faktore rizika za nastanak VTE prije i tijekom liječenja kvetiapienom, te poduzeti preventivne mjere.

Pankreatitis:

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

Dodatne informacije:

Podaci o primjeni kvetiapina u kombinaciji s divalproeksom ili litijem u akutnim umjerenim do teškim maničnim epizodama su ograničeni; međutim, kombinirana terapija se dobro podnosi (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Podaci su pokazali aditivni učinak u trećem tjednu.

Laktoza:

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

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 primarno 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 u najvećoj mjeri odgovoran za metabolizam kvetiapina posredovan citokromom P450. U ispitivanju interakcija provedenom na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena kvetiapina (u dozi od 25 mg) s ketokonazolom, inhibitorom CYP3A4, uzrokovala je peterostruko

do osmerostruko povećanje AUC kvetiapina (površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme; engl. *Area Under Curve*). Na toj osnovi, kontraindicirana je istodobna primjena kvetiapina s CYP3A4 inhibitorima. Također se ne preporučuje konzumiranje soka od grejpa tijekom liječenja kvetiapienom.

U ispitivanju na bolesnicima s ciljem procjene farmakokinetike kvetiapina, primijenjenog u višekratnim dozama prije i tijekom liječenja karbamazepinom (poznatim induktorom jetrenih enzima), istodobna primjena karbamazepina je značajno povećala klirens kvetiapina. Ovo povećanje klirensa smanjilo je sustavnu izloženost kvetiapinu (određenu preko AUC-a) i to na prosječno 13 % izloženosti tijekom monoterapije kvetiapienom; iako je kod nekih bolesnika ovaj učinak bio još izraženiji. Kao posljedica te interakcije, može doći do smanjenja koncentracije u plazmi, što može utjecati na djelotvornost liječenja kvetiapienom. Istodobno uzimanje kvetiapina i fenitoina (još jedan induktor mikrosomnih enzima) uzrokovalo je značajno povećanje klirensa kvetiapina za približno 450 %. Bolesnici koji uzimaju induktor jetrenih enzima mogu započeti liječenje kvetiapienom samo ako liječnik smatra da je korist od primjene kvetiapina veća od rizika prekida terapije induktorom jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postupno, te ako je neophodno, da se zamijeni s lijekom koji nije induktor (npr. natrijev valproat) (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetika kvetiapina nije se znatnije promijenila kod istodobne primjene s antidepresivom imipraminom (poznati inhibitor CYP 2D6) ili fluoksetinom (poznati inhibitor CYP 3A4 i CYP 2D6).

Farmakokinetika kvetiapina nije se znatnije promijenila kod istodobne primjene s antipsihoticima risperidonom ili haloperidolom. Istodobna primjena kvetiapina i tioridazina uzrokovala je povećanje klirensa kvetiapina za približno 70 %.

Farmakokinetika kvetiapina nije se promijenila kod istodobne primjene s cimetidinom.

Farmakokinetika litija nije se promijenila kod istodobne primjene s kvetiapienom.

U šestotjednom randomiziranom ispitivanju u kojem se uspoređivala primjena litija i kvetiapina naspram placeba i kvetiapina 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 natrijevog valproata i kvetiapina nije se izmijenila u klinički značajnom opsegu kod istodobne primjene. Retrospektivna studija kod djece i adolescenata koji su primali valproat, kvetiapin, ili oba lijeka, pokazala je veću incidenciju leukopenije i neutropenije u skupini koja je primala kombinaciju tih lijekova u odnosu na monoterapijske skupine.

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcije s najčešće korištenim kardiovaskularnim lijekovima.

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

Prijavljeni su lažno pozitivni rezultati u enzimskim imunotestovima na metadon i tricikličke antidepresive u bolesnika koji su uzimali kvetiapin. Preporučuje se potvrda upitnih rezultata probirnih imunotestova odgovarajućom 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 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. Zbog toga je neophodno pažljivo nadzirati novorođenčad.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave uz kvetiapin (> 10 %) su somnolencija, glavobolja, omaglica, 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 prikazana je u sljedećoj tablici (Tablica 1) u obliku koji je preporučila radna skupina CIOMS III (eng. *Council for International Organizations of Medical Sciences*) 1995. godine.

Tablica 1: Nuspojave povezane s liječenjem kvetiapienom

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
Poremećaji krvi i limfnog sustava	smanjena razina hemoglobina ²²	leukopenija ^{1, 28} , smanjen broj neutrofila, povećana razina eozinofila ²⁷	neutropenija ¹ trombocitopenija, anemija, smanjen broj trombocita ¹³	agranulocitoza ²⁶		
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost (uključujući alergijske kožne reakcije)		anafilaktička reakcija ⁵	

Endokrini poremećaji		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	
Poremećaji metabolizma i prehrane	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		
Psihijatrijski poremećaji		neuobičajeni snovi i noćne more, suicidalne misli i suicidalno ponašanje ²⁰		somnambulizam i srodne reakcije poput govora u snu i poremećaja prehrane povezanog sa spavanjem		
Poremećaji živčanog sustava	omaglica ^{4, 16} , somnolencija ^{2, 16} , glavobolja, ekstrapiramidni simptomi ^{1, 21}	dizartrija	napadaj ¹ , sindrom nemirnih nogu, tardivna diskinezija ^{1, 5} , sinkopa ^{4, 16}			
Srčani poremećaji		tahikardija ⁴ , palpitacije ²³	produljenje QT intervala ^{1, 12, 18} bradikardija ³²			
Poremećaji oka		zamagljen vid				
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija ^{4, 16}		venska tromboembolija ¹		moždani udar ³³
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		dispneja ²³	rinitis			
Poremećaji probavnog sustava	suha usta	konstipacija, dispepsija, povraćanje ²⁵	disfagija ⁷	pankreatitis ¹ , opstrukcija crijeva/ileus		
Poremećaji jetre i žući		povećanja razine alanin aminotransferaze (ALT) u serumu ³ , povećanja razine	povećanja razine aspartat aminotransferaze (AST) u serumu ³	žutica ⁵ , hepatitis		

		gama-GT ³				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva					rabdomioliza	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			retencija mokraće			
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje						sindrom ustezanja kod novo-rođenčadi ³¹
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			seksualna disfunkcija	prijapizam, galaktoreja, oticanje dojki, menstrualni poremećaj		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	simptomi ustezanja (prekida primjene lijeka) ^{1,9}	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		neuroleptički maligni sindrom ¹ , hipotermija		
Pretrage				povećanja razine kreatin fosfokinaze u krvi ¹⁴		

1. Vidjeti dio 4.4.
2. Moguća je pojava somnolencije, obično tijekom prva dva tjedna liječenja, a obično se povlači kod nastavka primjene kvetiapina.
3. Asimptomatski porast (porast do >3x ULN u bilo koje vrijeme) serumskih transaminaza (ALT, AST) ili razine gama-GT opažen je kod pojedinih bolesnika koji su primali kvetiapin. Ti poremećaji su se obično povukli uz kontinuiranu terapiju kvetiapienom.
4. Kao i kod drugih antipsihotika koji blokiraju alfa 1 adrenergičku aktivnost, kvetiapin može često inducirati ortostatsku hipotenziju, povezanu s omaglicom, tahikardijom i u pojedinih bolesnika, sinkopom, osobito tijekom početnog razdoblja titracije doze (vidjeti dio 4.4).
5. Izračun učestalosti ovih nuspojava je temeljen samo na osnovi podataka iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet za formulaciju tableta kvetiapina s trenutnim oslobađanjem.
6. Glukoza u krvi natašte ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ili glukoza u krvi nakon obroka ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) u barem jednom mjerenju.

7. Porast stope disfagije uz kvetiapin u usporedbi s placebom opažen je samo u kliničkim ispitivanjima bipolarnе depresije.
8. Na osnovi >7 % porasta tjelesne težine od početne vrijednosti. Javlja se uglavnom tijekom prvih tjedana liječenja kod odraslih.
9. U akutnim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su procjenjivala simptome koji nastaju nakon prekidanja monoterapije kvetiapinom, najčešće su opaženi sljedeći simptomi ustezanja: nesаница, mučnina, glavobolja, proljev, povraćanje, omaglica i razdražljivost. Incidencija ovih reakcija je značajno smanjena tjedan dana nakon prestanka uzimanja lijeka.
10. Trigliceridi ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (bolesnici u dobi ≥ 18 godina) ili ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (bolesnici u dobi <18 godina) u barem jednom mjerenju.
11. Kolesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (bolesnici u dobi ≥ 18 godina) ili ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (bolesnici u dobi <18 godina) u barem jednom mjerenju. Porast LDL kolesterola od ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) je opažen vrlo često. Srednja vrijednost promjene među bolesnicima koji su imali to povećanje iznosila je 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. Vidjeti tekst u nastavku.
13. Trombociti $\leq 100 \times 10^9/l$ u barem jednom mjerenju.
14. Na osnovi izvještaja o štetnim događajima iz kliničkog ispitivanja o porastu kreatin fosfokinaze u krvi koji nisu povezani s neuroleptičkim malignim sindromom.
15. Razine prolaktina (bolesnici u dobi >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.
16. Može dovesti do padova.
17. HDL kolesterol: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) muškarci; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) žene, u bilo koje vrijeme.
18. Incidencija bolesnika s QTc prolongacijom od <450 msec do ≥ 450 msec s produljenjem ≥ 30 msec. U placebom kontroliranim ispitivanjima s kvetiapinom, srednja vrijednost QTc intervala i incidencija bolesnika u kojih je zabilježena prolongacija do klinički značajne vrijednosti je slična između kvetiapina i placeba.
19. Sniženje koncentracije od > 132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l u barem jednom mjerenju.
20. Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja prijavljeni su za vrijeme terapije kvetiapinom ili nedugo nakon prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).
21. Vidjeti dio 5.1
22. Sniženje koncentracije hemoglobina do ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) kod muškaraca, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) kod žena u barem jednom mjerenju opaženo je u 11 % bolesnika koji uzimaju kvetiapin u svim ispitivanjima uključujući i otvorene nastavke ispitivanja. Za te bolesnike, srednje maksimalno sniženje koncentracije hemoglobina u bilo koje vrijeme iznosilo je -1,50 g/dl.
23. Navedeni slučajevi su se često javljali uz tahikardiju, omaglicu, ortostatsku hipotenziju, i/ili bolest srca/dišnog sustava u podlozi.
24. Na osnovi sniženja od normalnih početnih vrijednosti do potencijalno klinički značajnih vrijednosti u bilo koje vrijeme nakon početka ispitivanja u svim studijama. Sniženje ukupnog T₄, slobodnog T₄, ukupnog T₃ i slobodnog T₃ definirani su kao <0,8 x LLN (pmol/L), a porast vrijednosti TSH >5 mIU/l u bilo koje vrijeme.
25. Na osnovi porasta stope povraćanja u starijih bolesnika (u dobi ≥ 65 godina).
26. Na temelju pomaka u neutrofilima sa $\geq 1,5 \times 10^9/l$ na početku liječenja na <0,5 x 10⁹/l u bilo kojem trenutku za vrijeme liječenja i na temelju bolesnika s teškom neutropenijom (<0,5 x 10⁹/l) i infekcijom tijekom svih kliničkih ispitivanja kvetiapina (vidjeti dio 4.4).
27. Temeljeno na pomaku sa normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u eozinofilima su definirani kao >1 x 10⁹ stanica/l u bilo kojem trenutku.
28. Temeljeno na pomaku sa normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u leukocitima su definirani kao $\leq 3 \times 10^9$ stanica/l u bilo kojem trenutku.

29. Temeljeno na prijavama štetnog događaja metaboličkog sindroma iz svih kliničkih ispitivanja s kvetiapienom.
30. Kod nekih bolesnika, u kliničkim studijama primijećena su pogoršanja više od jednog metaboličkog faktora – težine, glukoze u krvi i lipida (vidjeti dio 4.4).
31. Vidjeti dio 4.6.
32. Može se javiti na početku ili ubrzo nakon početka liječenja i biti praćena hipotenzijom i/ili sinkopom. Učestalost se temelji na prijavama bradikardije i povezanih događaja u svim kliničkim ispitivanjima s kvetiapienom.
33. Temeljeno na jednom retrospektivnom nerandomiziranom epidemiološkom ispitivanju.

Slučajevi QT prolongacije, ventrikularne aritmije, iznenadne neobjašnjive smrti, srčanog aresta i torsades de pointes prijavljeni su uz primjenu antipsihotika i smatraju se učincima cijele skupine lijekova.

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 kvetiapienom.

Pedijatrijska populacija

Iste nuspojave koje su opisane za odrasle treba uzeti u obzir kod djece i adolescenata. Tablica u nastavku sažeto prikazuje nuspojave koje su se javile s većom učestalošću u bolesne djece i adolescenata (u dobi 10-17 godina) nego u odrasloj populaciji, ili nuspojave koje nisu identificirane u odrasloj populaciji.

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

Učestalost štetnih događaja 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 sredoprjsja		rinitis
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		razdražljivost ³

1. Razina prolaktina (bolesnici u dobi <18 godina): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) muškarci; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) žene; u bilo koje vrijeme. Manje od 1 % bolesnika imalo je porast razine prolaktina >100 µg/l.
2. Na osnovi pomaka iznad klinički značajnog praga (prema *National Institutes of Health criteria*) ili porasta >20 mmHg za sistolički ili >10 mmHg za dijastolički krvni tlak u bilo koje vrijeme u dva kratkotrajna (3-6 tjedana) placebo kontrolirana ispitivanja u djece i adolescenata.
3. Napomena: učestalost je u skladu s onom koja je opažena u odraslih, ali razdražljivost može biti povezana s različitim kliničkim implikacijama u djece i adolescenata u usporedbi s odraslima.
4. Vidjeti dio 5.1.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Simptomi

Općenito, prijavljeni znakovi i simptomi su bili rezultat prenaplašenih poznatih farmakoloških učinaka djelatne tvari, tj. omamljenost i 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 postojećom teškom kardiovaskularnom bolesti mogu biti pod povećanim rizikom od učinaka predoziranja (vidjeti dio 4.4 Ortostatska hipotenzija).

Zbrinjavanje predoziranja

Nema specifičnog antidota za kvetiapin. U slučajevima pojave teških znakova, potrebno je uzeti u obzir mogućnost trovanja s više različitih lijekova te se preporučuju postupci intenzivne skrbi, uključujući uspostavu i održavanje prohodnosti dišnih putova, osiguranje primjerene oksigenacije i ventilacije te praćenje i pružanje potpore kardiovaskularnom sustavu.

Na temelju objavljene literature, bolesnici s delirijem i agitacijom, koji imaju jasan antikolinergički sindrom, mogu biti liječeni fizostigminom, 1-2 mg (pod kontinuiranim EKG praćenjem). 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.

Iako prevencija apsorpcije u slučaju predoziranja nije ispitivana, ispiranje želuca može biti indicirano kod teških trovanja, te se po mogućnosti obavlja unutar jednog sata od ingestije. Potrebno je razmotriti i primjenu aktivnog ugljena.

U slučaju predoziranja kvetiapiinom, refraktornu hipotenziju se mora liječiti odgovarajućim mjerama, kao što su intravensko davanje tekućine i/ili simpatomimetika. Adrenalin i dopamin se mora izbjegavati, jer beta stimulacija može pogoršati hipotenziju u uvjetima kvetiapiinom uzrokovane alfa blokade.

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.

Pažljiv medicinski nadzor i praćenje mora se nastaviti sve do oporavka bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antipsihotici; diazepini, oksazepini i tiazepini
ATK oznaka: N05A H04

Mehanizam djelovanja

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin i aktivni metabolit u ljudskoj plazmi, norkvetiapin, djeluju na široki raspon neurotransmiterskih receptora. Kvetiapin i norkvetiapin pokazuju afinitet za moždane serotoninske (5HT₂) i dopaminske D₁ i D₂ receptore. Upravo ta kombinacija receptorskog antagonizma, s većom selektivnošću za 5HT₂ nasuprot 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 benzodiazepinske receptore, ali imaju visoki afinitet za histaminske i adrenergičke α_1 receptore i umjeren afinitet za adrenergičke α_2 -receptore. Kvetiapin također ima nizak ili nikakav afinitet za muskarinske receptore, dok norkvetiapin ima umjeren do visok afinitet za nekoliko muskarinskih receptora, što može pojasniti antikolinergičke (muskarinske) učinke. Inhibicija noradrenalinog prijenosnika (NET) i djelomičan agonistički učinak norkvetiapina na mjesta 5HT_{1A} receptora može pridonijeti terapijskoj djelotvornosti kvetiapina kao antidepresiva.

Farmakodinamički učinci

Kvetiapin je aktivan u testovima antipsihotičke aktivnosti, npr. u uvjetovanom izbjegavanju. Također blokira djelovanje dopaminskih agonista, mjereno bihevioralno ili elektrofiziološki, te povećava koncentraciju dopaminskih metabolita - neurokemijskog indeksa 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, kvetiapin pokazuje selektivnost prema limbickom sustavu stvaranjem blokade depolarizacije mezolimbickih, ali ne i nigrostrijatalnih neurona koji sadrže dopamin. Nakon akutne i kronične primjene, kvetiapin pokazuje minimalan utjecaj u smislu distonije kod kapucin majmuna koji su senzibilizirani na haloperidol ili prethodno nisu bili izloženi lijeku (vidjeti dio 4.8).

Klinička djelotvornost

Shizofrenija

Djelotvornost kvetiapina u obliku tableta s produljenim oslobađanjem u liječenju shizofrenije demonstrirana je u jednom 6-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika koji su ispunjavali DSM-IV kriterije za shizofreniju, kao i jednom ispitivanju prelaska s kvetiapina trenutnog oslobađanja na kvetiapin produljenog oslobađanja, s aktivnom kontrolom, u klinički stabilnih ambulantnih bolesnika sa shizofrenijom.

Varijabla koja se u placebo kontroliranom ispitivanju smatrala primarnim ishodom bila je promjena u završnoj u odnosu na ishodu procjenu na PANSS ljestvici. U usporedbi s placebo, primjena kvetiapin tableta s produljenim oslobađanjem u dozi od 400 mg/dan, 600 mg/dan i 800 mg/dan, bila je povezana sa statistički značajnim poboljšanjima simptoma psihoze. Učinak doza od 600 mg i 800 mg lijeka, bio je veći od učinka doze od 400 mg. U 6-tjednom ispitivanju prelaska s aktivnom kontrolom, primarni ishod bio je udio bolesnika u kojih se liječenje pokazalo nedjelotvornim (broj bolesnika koji su prestali uzimati ispitivani lijek zbog nedjelotvornosti, ili kod kojih se ukupni rezultat bodovanja prema PANSS ljestvici povećao za 20 % ili više u razdoblju od nasumičnoga odabira do nekog od kontrolnih pregleda). U bolesnika koji su stabilizirani kvetiapinom trenutnog djelovanja u dozi 400 mg do 800 mg, učinkovitost je održana i nakon prelaska na ekvivalentnu dnevnu dozu kvetiapina s produljenim oslobađanjem primijenjenu jednom dnevno.

U dugotrajnom ispitivanju kod stabilnih bolesnika sa shizofrenijom koji su bili na terapiji održavanja s kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem tijekom 16 tjedana, taj lijek je bio učinkovitiji od placeba u sprječavanju relapsa. Rizik od relapsa nakon 6 mjeseci liječenja iznosio je 14,3 % u skupini liječenoj kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem, u usporedbi sa 68,2 % za placebo. Prosječna doza je iznosila 669 mg. Nije bilo dodatnih sigurnosnih pitanja povezanih s liječenjem kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem tijekom 9 mjeseci primjene lijeka (medijan 7 mjeseci). Treba naglasiti da pri dugotrajnom liječenju kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem nisu porasle prijave štetnih događaja povezanih s ekstrapiramidnim simptomima i povećanjem tjelesne težine.

Bipolarni poremećaj

U liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda, kvetiapin je pokazao veću djelotvornost od placeba u smanjenju simptoma manije u trećem i dvanaestom tjednu, u dva monoterapijska ispitivanja. U dodatnom trojtjednom ispitivanju, kvetiapin s produljenim oslobađanjem je demonstrirao značajnu učinkovitost u odnosu na placebo. Kvetiapin s produljenim oslobađanjem je doziran u rasponu od 400 do 800 mg dnevno, a srednja doza je iznosila približno 600 mg dnevno. Podaci o primjeni kvetiapina u kombinaciji s divalproeksom ili litijem kod akutnih umjerenih do teških maničnih epizoda tijekom tri i šest tjedana su ograničeni; međutim, kombinirana terapija se dobro podnosila. Podaci su pokazali aditivni učinak u trećem tjednu. Drugo ispitivanje nije pokazalo aditivni učinak tijekom šestog tjedna.

U kliničkom ispitivanju kod bolesnika s depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju tipa I i II, kvetiapin s produljenim oslobađanjem u dozi od 300 mg/dan je pokazao superiornost u redukciji ukupnog zbroja ljestvice MADRS (eng. *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*) u odnosu na placebo.

U 4 dodatna klinička ispitivanja s kvetiapiinom u trajanju od 8 tjedana, u bolesnika s umjerenim do teškim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju tipa I i II, kvetiapin trenutnog oslobađanja 300 mg i 600 mg bio je superioran placebo u liječenju bolesnika mjereno relevantnim ishodima: najmanje 50 % poboljšanje zbroja MADRS ljestvice u odnosu na početne vrijednosti. Nije bilo razlike u učinku između bolesnika koji su dobivali 300 mg kvetiapina s trenutnim oslobađanjem i onih koji su dobivali doze od 600 mg.

U nastavku dvije gore navedene studije, demonstrirana je djelotvornost dugotrajnog liječenja bolesnika koji su imali odgovor na kvetiapin trenutnog oslobađanja 300 ili 600 mg u usporedbi s placebo, s obzirom na depresivne simptome, ali ne i s obzirom na manične simptome.

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 kvetiapina u obliku tableta s produljenim oslobađanjem naspram placeba i kvetiapina u obliku tableta s produljenim oslobađanjem u odraslih bolesnika s akutnom manijom, razlika u srednjoj vrijednosti poboljšanja rezultata na YMRS (eng. *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 dugotrajnom ispitivanju (do dvije godine liječenja), u kojem je evaluirano sprječavanje ponovne pojave maničnih, depresivnih ili mješovitih epizoda, kvetiapin je bio superioran u odnosu na placebo u produženju vremena do ponovne pojave bilo kojeg događaja (manični, mješoviti ili depresivni) kod bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I. Broj bolesnika s događajem vezanim uz poremećaj raspoloženja iznosio je 91 (22,5 %) u skupini s kvetiapiinom, 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 kvetiapiinom s prelaskom na liječenje litijem, rezultati su pokazali da prelazak na liječenje litijem vjerojatno ne dovodi do produženja vremena do ponovne pojave događaja vezanog uz raspoloženje.

Velike depresivne epizode u velikom depresivnom poremećaju

Dva kratkotrajna (6 tjedana) ispitivanja uključivala su bolesnike koji su pokazali neodgovarajući odgovor na najmanje jedan antidepresiv. Kvetiapin s produljenim oslobađanjem 150 mg i 300 mg/dan, primjenjivan kao dodatna terapija uz već postojeću terapiju antidepresivima (amitriptilin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin ili venlafaksin) demonstrirao je superiornost nad monoterapijom antidepresivima u smanjenju depresivnih simptoma, što je mjereno poboljšanjem MADRS ukupnog zbroja (LS srednja promjena u usporedbi s placebom od 2-3,3 boda; LS od eng. *Least Square*).

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

Sljedeća ispitivanja provedena su s kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem kao monoterapijom, ali kvetiapin s produljenim oslobađanjem je indiciran za primjenu samo kao dodatna terapija:

U tri od četiri kratkotrajna (do 8 tjedana) monoterapijska ispitivanja u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem, kvetiapin s produljenim oslobađanjem 50 mg, 150 mg i 300 mg/dan je demonstrirao superiornu učinkovitost u odnosu na placebo u smanjenju depresivnih simptoma mjereno poboljšanjem ukupnog zbroja MADRS ljestvice (LS srednja promjena u odnosu na placebo od 2-4 boda).

U monoterapijskom ispitivanju prevencije relapsa, bolesnici s depresivnim epizodama stabilizirani kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem u otvorenoj fazi tijekom najmanje 12 tjedana bili su randomizirani u skupinu s kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem jednom dnevno ili u skupinu s placebom tijekom najviše 52 tjedna. Srednja doza kvetiapina s produljenim oslobađanjem tijekom randomizirane faze iznosila je 177 mg/dan. Incidencija relapsa je iznosila 14,2 % za bolesnike liječene kvetiapiinom s produljenim oslobađanjem i 34,4 % za bolesnike liječene placebom.

U kratkotrajnom (9 tjedana) ispitivanju starijih bolesnika koji nisu bolovali od demencije (u dobi 66 do 89 godina) s velikim depresivnim poremećajem, kvetiapin s produljenim oslobađanjem doziran fleksibilno u rasponu od 50 mg do 300 mg/dan demonstrirao je superiornu djelotvornost prema placebo u smanjenju depresivnih simptoma mjereno poboljšanjem zbroja MADRS ljestvice (LS srednja promjena u odnosu na placebo -7,54). U tom ispitivanju, bolesnici randomizirani na kvetiapin s produljenim oslobađanjem su primali 50 mg/dan na dan 1-3; doza se mogla povećati na 100 mg/dan u dan 4, 150 mg/dan u dan 8 i do 300 mg/dan ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Srednja doza kvetiapina s produljenim oslobađanjem bila je 160 mg/dan. Osim pojave ekstrapiramidnih simptoma (vidjeti dio 4.8 i odlomak Klinička sigurnost primjene u nastavku), podnošljivost kvetiapina s produljenim oslobađanjem jednom dnevno u starijih bolesnika bila je usporediva s onom koja je opažena u mlađih bolesnika (u dobi 18-65 godina). Udio randomiziranih bolesnika starijih od 75 godina iznosio je 19 %.

Klinička sigurnost

U kratkotrajnim, placebo kontroliranim 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 opažene su u bolesnika liječenih kvetiapiinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo u kratkotrajnim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u velikom depresivnom poremećaju i bipolarnoj depresiji. U kratkotrajnim, placebo kontroliranim ispitivanjima bipolarnu depresije skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma bila je 8,9 % za kvetiapin u usporedbi s 3,8 % za placebo. U kratkotrajnim, placebo kontroliranim monoterapijskim kliničkim ispitivanjima u velikom depresivnom poremećaju skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma bila je 5,4 % za kvetiapin s produljenim

oslobađanjem i 3,2 % za placebo. U kratkotrajnom, placebo kontroliranom monoterapijskom ispitivanju u starijih bolesnika s velikim depresivnim poremećajem, skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma bila je 9,0 % za kvetiapin s produljenim oslobađanjem i 2,3 % za placebo. U bipolarnoj depresiji i velikom depresivnom poremećaju, incidencija pojedinačnih nuspojava (npr. akatizija, ekstrapiramidni poremećaj, tremor, diskinezija, distonija, nemir, nevoljne mišićne kontrakcije, psihomotorna hiperaktivnost i mišićna rigidnost) nije prelazila 4 % ni u jednoj terapijskoj skupini.

U kratkotrajnim, placebo kontroliranim ispitivanjima (u rasponu od 3 do 8 tjedana) s fiksnom dozom (50 mg/d do 800 mg/d), srednje povećanje težine za kvetiapiinom liječene bolesnike kretalo se od 0,8 kg za dozu 50 mg dnevno do 1,4 kg za dozu 600 mg dnevno (s manjim porastom za dozu od 800 mg dnevno), u usporedbi s 0,2 kg za bolesnike koji su primali placebo. Postotak kvetiapiinom liječenih bolesnika koji su dobili ≥ 7 % na tjelesnoj težini kretao se od 5,3 % za dozu 50 mg dnevno do 15,5 % za dozu 400 mg dnevno (s manjim porastom za doze od 600 i 800 mg dnevno), u usporedbi s 3,7 % za bolesnike koji su primali placebo.

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

Dugotrajnija ispitivanja prevencije relapsa imala su razdoblje otvorenog tipa (u rasponu od 4 do 36 tjedana) tijekom kojeg su bolesnici liječeni kvetiapiinom, nakon čega je slijedilo razdoblje u kojem su bolesnici randomizirani u skupinu koja je dobivala kvetiapin i placebo skupinu. Za bolesnike koji su randomizirani na kvetiapin srednji porast težine tijekom otvorenog razdoblja bio je 2,56 kg, a do 48. tjedna randomizacijskog razdoblja, srednji porast težine bio je 3,22 kg, u usporedbi s početnim vrijednostima otvorenog razdoblja. Za bolesnike koji su randomizirani na placebo, srednji porast težine tijekom otvorenog razdoblja bio je 2,39 kg, a do 48. tjedna randomizacijskog razdoblja srednji porast težine bio je 0,89 kg u usporedbi s početnim vrijednostima otvorenog razdoblja.

U placebo kontroliranim ispitivanjima kod starijih bolesnika s psihozom koja je povezana s demencijom, incidencija cerebrovaskularnih štetnih događaja na 100 bolesničkih godina nije bila viša u bolesnika liječenih kvetiapiinom nego u bolesnika koji su dobivali placebo.

U svim kratkotrajnim placebo kontroliranim monoterapijskim ispitivanjima kod bolesnika s početnim brojem neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/l$, incidencija najmanje jednog pada broja neutrofila $< 1,5 \times 10^9/l$, bila je 1,9 % u bolesnika liječenih kvetiapiinom u usporedbi s 1,5 % u bolesnika koji su dobivali placebo. Incidencija pada na $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ bila je ista (0,2 %) u bolesnika liječenih kvetiapiinom kao i kod bolesnika koji su dobivali placebo. U svim kliničkim ispitivanjima (placebom kontroliranim, otvorenim, s aktivnim komparatorom) u bolesnika s početnim brojem neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/l$, incidencija najmanje jednog pada broja neutrofila $< 1,5 \times 10^9/l$ bila je 2,9 %, odnosno do broja neutrofila $< 0,5 \times 10^9/l$ bila je 0,21 % u bolesnika liječenih kvetiapiinom.

Liječenje kvetiapiinom je povezano s o dozi ovisnim smanjenjem koncentracije hormona štitnjače. Incidencije promjene koncentracije TSH bile su 3,2 % za kvetiapin nasuprot 2,7 % za placebo. Incidencija recipročnih, potencijalno klinički značajnih promjena koncentracije T_3 ili T_4 i TSH u ovim ispitivanjima

je bila rijetka, a zapažene promjene u razinama hormona štitnjače nisu bile povezane s klinički simptomatskim hipotireoidizmom. Smanjenje ukupnog i slobodnog T₄ bilo je maksimalno unutar prvih šest tjedana liječenja kvetiapiinom, bez daljnjeg smanjenja tijekom dugotrajnog 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 uz kvetiapin (4 %) u usporedbi s risperidonom (10 %) nakon najmanje 21 mjeseca izloženosti.

Pedijatrijska populacija

Klinička djelotvornost

Djelotvornost i sigurnost primjene kvetiapina praćena je u 3-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju liječenja manije (n=284 bolesnika iz SAD-a, u dobi 10-17 godina). Približno 45 % bolesnika je imalo dodatno dijagnosticiran ADHD (eng. *Attention deficit hyperactivity disorder*). Pored toga, provedeno je 6-tjedno placebo kontrolirano ispitivanje liječenja shizofrenije (n=222 bolesnika, u dobi 13-17 godina). Iz oba ispitivanja su isključeni bolesnici s dokazanim izostankom odgovora na kvetiapin. Liječenje kvetiapiinom započeto je dozom od 50 mg/dan, a drugi dan doza je povišena na 100 mg/dan te je dalje titrirana do ciljne doze (manija 400-600 mg/dan; shizofrenija 400-800 mg/dan) povećanjem od 100 mg/dan dva ili tri puta dnevno.

U ispitivanju manije, promjena srednje vrijednosti LS YMRS ljestvice (aktivni minus placebo) bila je -5,21 za kvetiapin 400 mg/dan i -6,56 za kvetiapin 600 mg/dan. Stopa odgovora (YMRS poboljšanje \geq 50 %) bila je 64 % za kvetiapin 400 mg/dan, 58 % za 600 mg/dan i 37 % za skupinu s placebo.

U ispitivanju shizofrenije, promjena srednje vrijednosti u odnosu na početnu vrijednost LS PANSS zbroja (aktivni minus placebo) bila je -8,16 za kvetiapin 400 mg/dan i -9,29 za kvetiapin 800 mg/dan. Niža (400 mg/dan) i viša doza (800 mg/dan) kvetiapina nisu bile superiorne placebo s obzirom na postotak bolesnika koji su postigli odgovor, definiran kao \geq 30 % smanjenje ukupnog zbroja PANSS. Više doze su rezultirale brojčano nižim stopama odgovora kod manije kao i kod shizofrenije.

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

Nisu dostupni podaci o održavanju učinka ili sprječavanju recidiva bolesti u ovoj dobnoj skupini.

Klinička sigurnost

U prethodno opisanim kratkotrajnim 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 26-tjednom otvorenom nastavku kratkotrajnih ispitivanja (n= 380 bolesnika) s fleksibilno doziranim kvetiapiinom 400-800 mg/dan, dobiveni su dodatni podaci o sigurnosti lijeka. Porast krvnog tlaka prijavljen je u djece i adolescenata, a povećani apetit, ekstrapiramidni simptomi i povećanje serumskog prolaktina su prijavljeni 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 kvetiapina s produljenim oslobađanjem, vršne koncentracije kvetiapina i norkvetiapina u plazmi postižu se približno 6 sati nakon primjene (T_{max}). U stanju dinamičke ravnoteže, vršne molarne koncentracije aktivnog metabolita norkvetiapina iznose 35 % vrijednosti kvetiapina.

Farmakokinetika kvetiapina i norkvetiapina je linearna i proporcionalna dozi pri dozama do 800 mg primijenjenim jednom dnevno. Usporedbom kvetiapina s produljenim oslobađanjem primijenjenog jednom dnevno, s jednakom ukupnom dnevnom dozom kvetiapinfumarata s trenutnim oslobađanjem primijenjenog dva puta dnevno, površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) je ekvivalentna, ali je maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) 13 % niža u stanju dinamičke ravnoteže. Usporedbom kvetiapina s produljenim oslobađanjem i kvetiapina s trenutnim oslobađanjem, AUC metabolita norkvetiapina je 18 % niža.

U studiji u kojoj je ispitivan učinak hrane na bioraspoloživost kvetiapina, pokazalo se da punomasni obrok dovodi do statistički značajnog porasta C_{max} i AUC kvetiapina s produljenim oslobađanjem od približno 50 %, odnosno 20 %. Nije isključeno da učinak punomasnog obroka na formulaciju može biti i veći. Usporedbe radi, lagani obrok nije imao značajnog utjecaja na C_{max} ili AUC kvetiapina. Preporučuje se uzimanje kvetiapina s produljenim oslobađanjem jednom dnevno, bez hrane.

Distribucija

Približno 83 % kvetiapina je vezano na proteine u plazmi.

Biotransformacija

Kvetiapin se opsežno metabolizira u jetri; nakon uzimanja radio-označenog kvetiapina, u urinu i fecesu se nalazi manje od 5 % tvari u nepromijenjenom obliku.

In vitro istraživanjima je utvrđeno kako je CYP3A4 primarni enzim odgovoran za citokrom P450 posredovan metabolizam kvetiapina. 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* je opažena samo kod koncentracija približno 5 do 50 puta većih od onih zabilježenih u rasponu doza od 300 do 800 mg/dan u ljudi. Na osnovi tih *in vitro* rezultata, nije vjerojatno da će istodobna primjena kvetiapina s drugim lijekovima rezultirati klinički značajnom inhibicijom citokromom P450. Iz ispitivanja na životinjama, čini se da kvetiapin može inducirati enzime citokroma P450. Međutim, u posebnom ispitivanju interakcije u psihotičnih bolesnika, nije ustanovljena povećana aktivnost citokroma P450 nakon primjene kvetiapina.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije kvetiapina i norkvetiapina iznosi približno 7, odnosno 12 sati. Približno 73 % radio-označenog lijeka izlučuje se urinom, 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 u humanoj plazmi norkvetiapina izlučenog u urinu je <5 %.

Posebne populacije:

Spol:

Farmakokinetika kvetiapina se ne razlikuje kod muškaraca i žena.

Stariji bolesnici:

Prosječni klirens kvetiapina u starijih je približno 30 do 50 % manji nego u odraslih osoba u dobi 18 do 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega:

Prosječni plazmatski klirens kvetiapina smanjuje se za približno 25 % u ispitanika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min/1,73 m²), no pojedinačne vrijednosti klirensa nalaze se unutar raspona normalnih vrijednosti.

Oštećenje funkcije jetre:

Prosječni plazmatski klirens kvetiapina smanjuje se za približno 25 % u osoba s poznatim oštećenjem funkcije jetre (stabilna alkoholna ciroza). Kako se kvetiapin opsežno metabolizira u jetri, u populaciji s oštećenjem funkcije jetre očekuje se povećanje koncentracije kvetiapina u plazmi. U tih bolesnika može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci dobiveni su od devetero djece u dobi od 10-12 godina i 12 adolescenata, u kojih je postignuto stanje dinamičke ravnoteže s 400 mg kvetiapina dva puta dnevno. U stanju dinamičke ravnoteže, koncentracija kvetiapina u plazmi prilagođena dozi lijeka u djece i adolescenata (u dobi 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 dostupne informacije za kvetiapin s produljenim oslobađanjem u djece i adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U seriji *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, genotoksičnost nije bila dokazana. Na laboratorijskim životinjama pri klinički značajnim dozama, zabilježeni su sljedeći poremećaji, koji nisu potvrđeni u dugotrajnim kliničkim ispitivanjima: kod štakora, taloženje pigmenta unutar štitnjače; kod cynomolgus majmuna hipertrofija folikularnih stanica štitnjače, sniženje razina T₃ u plazmi, pad koncentracije hemoglobina i pad broja crvenih i bijelih krvnih stanica; a kod pasa zamućenje leće i katarakta (za kataraktu/zamućenje leće vidjeti dio 5.1).

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer (1:1), vrste A
laktoza, bezvodna
magnezijev stearat
maltoza, kristalična
talk

Ovojnica:

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer (1:1), vrste A
trietilcitrat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

HDPE bočica

Otvaranje HDPE bočice ne utječe na rok valjanosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija sadrži odgovarajući broj mliječno bijelih PVC/PCTFE-Al blistera i uputu o lijeku.

Bijela, neprozirna, HDPE bočica sa polipropilenskim navojnim sigurnosnim zatvaračem za djecu i indukcijski zavarenom zaštitnom folijom.

Veličine pakiranja za blistere su: 10, 30, 50, 56, 60 i 100 tableta.

Veličine pakiranja za bočice su: 60 i 120 tableta.

Veličina pakiranja od 120 tableta dostupna je samo za bolničku primjenu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

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

Volqer 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-993387533

Volqer 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-866394670

Volqer 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-667386733

Volqer 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-847509442

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30.10.2015.

Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Prosinac, 2018.