

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

LOQUEN<sup>®</sup> tablete 25 mg  
LOQUEN<sup>®</sup> tablete 100 mg  
LOQUEN<sup>®</sup> tablete 200 mg

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

LOQUEN<sup>®</sup> tablete 25 mg: 1 tableta sadrži 25 mg kvetiapina u obliku kvetiapinfumarata.  
LOQUEN<sup>®</sup> tablete 100 mg: 1 tableta sadrži 100 mg kvetiapina u obliku kvetiapinfumarata.  
LOQUEN<sup>®</sup> tablete 200 mg: 1 tableta sadrži 200 mg kvetiapina u obliku kvetiapinfumarata.  
Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

LOQUEN<sup>®</sup> tablete 25 mg su ružičaste do svijetloružičaste, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom QE na jednoj strani i brojem 25 na drugoj strani.

LOQUEN<sup>®</sup> tablete 100 mg su žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom QE na jednoj strani i brojem 100 na drugoj strani.

LOQUEN<sup>®</sup> tablete 200 mg su bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s oznakom QE na jednoj strani i brojem 200 na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje shizofrenije.

Liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda. Nije dokazano da kvetiapin može prevenirati relaps maničnih ili depresivnih epizoda (vidi 5.1).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Kvetiapin se uzima dvaput na dan, s hranom ili bez nje.

*Odrasli*

**Za liječenje shizofrenije** ukupna dnevna doza tokom prvih četiri dana terapije je 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) i 300 mg (4. dan).

Od 4. dana nadalje dozu treba titrirati do uobičajenog raspona efikasnih doza od 300 do 450 mg/dan. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošenju u svakom pojedinom bolesniku, doza se može prilagođavati u rasponu od 150 do 750 mg/dan.

**Za liječenje maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem** ukupna dnevna doza tokom prva četiri dana je 100 mg (1. dan), 200 mg (2. dan), 300 mg (3. dan) i 400 mg (4. dan). Doza se dalje, do 6. dana, smije povećavati do 800 mg na dan i to za najviše po 200 mg na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošenju u svakog pojedinog bolesnika, doza se smije prilagođavati u rasponu od 200 do 800 mg/dan. Uobičajeni raspon efikasnih doza je 400 do 800 mg na dan.

#### *Stariji*

Kao i ostale antipsihotike, i kvetiapin treba oprezno davati starijim osobama, posebno u početnom razdoblju terapije. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošenju u svakog pojedinog bolesnika, vremenski period za titriranje doze može biti duži i dnevna terapijska doza može biti niža u odnosu na mlađe bolesnike.

Plazmatski klirens kvetiapina je smanjen 30-50% u odnosu na klirens u mlađih bolesnika.

#### *Djeca i mladež*

Neškodljivost i efikasnost kvetiapina u djece i mladeži nisu provjerene.

#### *Oslabljena funkcija bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem bubrega.

#### *Oslabljena funkcija jetre*

Kvetiapin se opsežno metabolizira u jetri te ga stoga treba oprezno primjenjivati u bolesnika s poznatim oštećenjem jetrene funkcije, posebice u vremenskom periodu za titriranje doze.

U bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre terapiju treba početi dozom od 25 mg kvetiapina/dan. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošenju u svakog pojedinog bolesnika, doza se svakodnevno može povećavati za po 25 do 50 mg, do one efikasne.

### **4.3. Kontraindikacije**

Kvetiapin je kontraindiciran u bolesnika preosjetljivih na bilo koji sastojak ovog lijeka. Kontraindicirana je istovremena primjena inhibitora citokroma P4503A4, kao što su inhibitori HIV proteaze, azolni antifungici, eritromicin, klaritromicin i nafazodon (vidi 4.5).

### **4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi**

#### *Kardiovaskularna bolest*

Kvetiapin treba oprezno davati bolesnicima s poznatom kardiovaskularnom bolesti, kod pacijenata sa tombozom, cerebrovaskularnom bolesti i drugim stanjima koja povećavaju sklonost k hipotenziji.

Kvetiapin može izazvati ortostatsku hipotenziju, posebno u početnom razdoblju titriranja doze. U tom slučaju treba uzeti u obzir smanjenje doze ili postepenu titraciju.

### ***Konvulzije***

Nadzirani klinički pokusi nisu pokazali razliku u pojavnosti konvulzija između bolesnika koji su uzimali kvetiapin i onih koji su uzimali placebo. Kao i kada je riječ o ostalim antipsihoticima, savjetuje se oprez pri liječenju bolesnika s konvulzijama u anamnezi (vidi 4.8).

### ***Ekstrapiramidalni simptomi***

Nadzirani klinički pokusi nisu pokazali razliku u pojavnosti ekstrapiramidalnih simptoma između bolesnika koji su uzimali kvetiapin u preporučenom dozirnog intervalu i onih koji su uzimali placebo.

### ***Tardivna diskinezija***

Jave li se znaci i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti smanjenje doze kvetiapina ili njegovu obustavu (vidi 4.8).

### ***Neuroleptički zloćudni sindrom***

Pojava neuroleptičkog zloćudnog sindroma bila je povezana s uzimanjem antipsihotika, uključivši kvetiapin (vidi 4.8). Među kliničke znakove ubrajaju se hipertermija, oslabljeni mentalni status, mišićna ukočenost, nestabilnost autonomnog živčanog sistema i povišena vrijednost kreatin-fosfokinaze. Kvetiapin u tom slučaju treba obustaviti i provesti primjerene medicinske mjere.

### ***Interakcije***

*Vidi 4.5.*

Pri istovremenoj primjeni kvetiapina i jakih induktora jetrenih enzima, poput karbamazepina ili fenitoina, može se znatno smanjiti plazmatska koncentracija kvetiapina, što može utjecati na efikasnost kvetiapina.

Liječenje kvetiapinom u bolesnika koji se liječe induktorom jetrenih enzima smije se započeti samo ako ljekar smatra da korist liječenja kvetiapinom nadvladava rizik prestanka liječenja induktorom jetrenih enzima. Važno je da se promjene u liječenju induktorom jetrenih enzima provode postepeno te da se, ukoliko je potrebno, induktorom jetrenih enzima zamijeni nekim ne-induktorom (npr. natrij-valproatom).

### ***Hiperglikemija***

Hiperglikemija ili pogoršanje već postojećeg dijabetesa prijavljeni su u vrlo rijetkim slučajevima pri terapiji kvetiapinom. Savjetuje se primjereno kliničko praćenje dijabetičkih bolesnika i onih s čimbenicima rizika od dijabetesa melitusa (vidi 4.8.).

### ***QT prolongacija***

U kliničkim pokusima uzimanje kvetiapina nije bilo povezano s perzistentnim produženjem QT - intervala. Ipak, u slučaju predoziranja došlo je do produženja QT intervala (vidi 4.9). Kao i pri uzimanju ostalih antipsihotika, nužan je oprez ako se kvetiapin propisuje zajedno s drugim

lijekovima za koje se zna da produžavaju QT interval, posebno kada se propisuje starijim bolesnicima, bolesnicima rođenima sa sindromom dugog QT intervala, zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijom.

### ***Reakcije sustezanja***

Akutni reakcije sustezanja, poput mučnine, povraćanja i nesаницe, opisani su u slučajevima nakon nagle obustave velikih doza antipsihotika. Stoga se savjetuje postupna obustava lijeka.

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

Kvetiapin nije odobren za liječenje bolesnika sa psihozom povezanom s demencijom.

U randomiziranim, placebo nadziranim pokusima s nekim netipičnim antipsihoticima, uočen je trostruki porast učestalosti cerebrovaskularnih događaja u populacije s demencijom.

Mehanizam u podlozi povećanog rizika nije poznat. Ne može se isključiti povećani rizik ni pri upotrebi ostalih antipsihotika ni pri njihovoj primjeni u ostalih skupina bolesnika. Kvetiapin treba davati oprezno bolesnicima s rizikom od moždanog udara.

Meta-analiza je pokazala da je u starijih osoba sa psihozom povezanom s demencijom rizik od smrti bio veći pri uzimanju antipsihotika, negoli pri uzimanju placeba. No učestalost smrtnih slučajeva u bolesnika liječenih kvetiapiinom u dva 10-sedmice pokusa nadzirana placebo u iste populacije bolesnika (n = 710; srednja dob: 83 godine; raspon: 56 – 99 godina) bila je 5,5 %, u usporedbi s 3,2 % u skupine koja je uzimala placebo. Bolesnici u tim pokusima umrli su zbog više razloga, koji su bili u skladu s onime što se očekivalo u te populacije. Ti podaci ne upućuju na uzročnu povezanost između liječenja kvetiapiinom i smrtnosti u starijih bolesnika s demencijom.

### ***Ostali podaci***

Podaci o primjeni kvetiapina u kombinaciji s divalproksom ili litijem u liječenju umjereno teških do teških maničnih epizoda ograničeni su, no kombinirana se terapija dobro podnosila (vidjeti 4.8 i 5.1). Podaci su pokazali aditivni efekat oko 3. sedmice. U drugom pokusu nije uočen aditivni efekat oko 6. sedmica. Nema podataka o kombiniranoj terapiji u trajanju dužem od 6 sedmica.

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

Imajući u vidu da kvetiapin djeluje prvenstveno na centralni nervni sistem, treba ga oprezno primjenjivati u kombinaciji s ostalim lijekovima koji djeluju na centralni nervni sistem, i u kombinaciji s alkoholom.

Enzim koji je prvenstveno odgovoran za metabolizam kvetiapina, posredovan citokromom P450, je citokrom P450 (CYP) 3A4. U istraživanju interakcije u zdravih ispitanika koji su istodobno uzimali kvetiapin (25 mg) i ketokonazol (inhibitor CYP 3A4), AUC kvetiapina povećala se 5 do 8 puta. Imajući to u vidu, istovremena primjena kvetiapina i inhibitora CYP 3A4 je kontraindicirana. Ne preporučuje se ni uzimanje kvetiapina zajedno sa sokom grejpa.

Pokus s primjenom višekratnih doza u bolesnika, kojim se procjenjivala farmakokinetika kvetiapina uzetog prije i tokom terapije karbamazepinom (poznatim induktorom jetrenih enzima), pokazao je da se istodobnom primjenom karbamazepina znatno povećava klirens kvetiapina. Povećanjem klirensa smanjila se sistemna izloženost kvetiapinu (ocijenjena na

temelju AUC) za prosječno 13 % u odnosu na onu pri primjeni kvetiapina samog; u nekih je bolesnika uočen i izrazitiji efekat. Zbog te se interakcije mogu smanjiti koncentracije kvetiapina u plazmi, što se može odraziti na njegovo djelovanje.

Pri istovremenoj primjeni kvetiapina s fenitoinom, još jednim induktorom mikrosomskih enzima, povećao se klirens kvetiapina za oko 450 %. Bolesnicima koji uzimaju induktor jetrenih enzima, kvetiapin se smije dati samo ako ljekar ocijeni da korist od kvetiapina nadmašuje rizik od prestanka primjene induktora jetrenih enzima. Važno je da se svaka promjena terapije induktorom obavi postupno i da se, bude li potrebno, induktor zamijeni lijekom koji nije induktor (npr. natrijevim valproatom) (vidjeti 4.4).

Istovremena primjena antidepresiva imipramina (poznatog inhibitora CYP2D6) ni fluoksetina (poznatog inhibitora CYP3A4 i CYP2D6) nije značajno uticala na farmakokinetiku kvetiapina.

Istovremena primjena antipsihotika risperidona ni haloperidola nije značajno uticala na farmakokinetiku kvetiapina. No pri istovremenoj primjeni kvetiapina s tioridazinom, povećao se klirens kvetiapina za oko 70 %.

Istovremena primjena cimetidina nije uticala na farmakokinetiku kvetiapina. Istovremena primjena kvetiapina nije uticala na farmakokinetiku litija.

Ni farmakokinetika valproične kiseline ni farmakokinetika kvetiapina nisu se klinički značajno promijenile pri istovremenoj primjeni tih dvaju lijekova.

Formalna istraživanja interakcije s uobičajenim pripravcima za kardiovaskularne bolesti nisu provedena.

#### **4.6. Trudnoća i dojenje**

Neškodljivost i efikasnost kvetiapina u trudnica još nisu dokazane.

Pokusi u životinja zasad ne upućuju na štetne neželjene efekte. No moguće djelovanje na oči ploda nije provjereno. Stoga se kvetiapin u trudnoći smije davati samo ako očekivana dobrobit od njegove primjene opravdava moguće rizike. U novorođenčadi čije su majke u trudnoći uzimale kvetiapin, uočena je apstinencija.

Ne zna se u kojem se stupnju kvetiapin izlučuje u majčino mlijeko. Stoga dojiljama treba savjetovati da izbjegavaju dojenje za vrijeme dok uzimaju kvetiapin.

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama**

Budući da kvetiapin može prouzročiti pospanost, bolesnike treba upozoriti na oprez pri upravljanju opasnim mašinama, uključivši motorna vozila.

#### **4.8. Neželjeni efekti**

Najčešći prijavljivani neželjeni efekti pri uzimanju kvetiapina su pospanost, omaglica, suha usta, blaga astenija, zatvor, tahikardija, ortostatska hipotenzija i dispepsija.

Kao i pri uzimanju ostalih antipsihotika, i pri uzimanju kvetiapina bilo je prijava porasta tjelesne težine, sinkope, neuroleptičkog zloćudnog sindroma, leukopenije, neutropenije i perifernog edema.

U tablici niže, neželjeni efekti povezane s uzimanjem kvetiapina navedene su u skladu s preporukama radne skupine Vijeća međunarodnih organizacija za medicinske znanosti (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS III Working Group; 1995).

Niže navedeni neželjeni efekti razvrstane su prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

#### Poremećaji krvnog i limfatičkog sistema

Često:	Leukopenija <sup>3</sup>
Manje često:	Eosinofilija
Nepoznato:	Neutropenija <sup>3</sup>

---

#### Poremećaji imunološkog sistema

Manje često:	Preosjetljivost
--------------	-----------------

---

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko:	Hiperglikemija <sup>1,6,7</sup> , Dijabetes melitus <sup>1,6,7</sup>
---------------	--

---

#### Poremećaji nervnog sistema

Vrlo često:	Omaglica <sup>5</sup> , pospanost <sup>2</sup> , glavobolja
Često:	Sinkopa <sup>5</sup>
Manje često:	Konvulzije <sup>1</sup>
Vrlo rijetko:	Tardivna diskinezija <sup>7</sup>

---

#### Srčani poremećaji

Često:	Tahikardija <sup>5</sup>
--------	--------------------------

---

#### Vaskularni poremećaji

Često:	Ortostatska hipotenzija <sup>5</sup>
--------	--------------------------------------

---

#### Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često:	Rinitis
--------	---------

---

#### Gastrointestinalni poremećaji

Često: Suha usta, zatvor, dispepsija

---

#### Hepatobilijarni poremećaji

Rijetko: Žutica <sup>7</sup>  
Vrlo rijetko: Hepatitis <sup>7</sup>

---

#### Poremećaji kože i subkutanog tkiva:

Vrlo rijetko: Angioneurotski edem <sup>7</sup>,  
Stevens-Johnson sindrom <sup>7</sup>

---

#### Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Rijetko: Prijapizam

---

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene lijeka

Često: Blaga astenija, periferni edemi  
Rijetko: Neuroleptički zloćudni sindrom <sup>1</sup>

---

#### Pretrage

Često: Porast tjelesne težine, porast vrijednosti transaminaza u serumu (ALT, AST)<sup>4</sup>, smanjen broj neutrofila<sup>8</sup>

Manje često: Povišena razina gama-GT <sup>4</sup>, povišena razina serumskih triglicerida kada ispitanik nije natašte, povišena razina ukupnog holesterola.

---

(1) Vidjeti 4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi.

(2) Može se javiti pospanost, obično tokom prve dvije sedmice terapije, koja s nastavkom uzimanja kvetiapina obično prolazi.

(3) Tokom nadziranih kliničkih pokusa s kvetiapienom nije bilo slučajeva ustrajne teške neutropenije. Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet pokazuju da leukopenija i/ili neutropenija prolaze nakon obustave kvetiapina. Među moguće faktore rizika od leukopenije i/ili neutropenije ubrajaju se od ranije nizak broj leukocita i lijekom izazvana leukopenija i/ili neutropenija u anamnezi.

(4) U nekih bolesnika koji su uzimali kvetiapin, uočen je asimptomatski porast razine serumskih transaminaza (ALT, AST) i gama-GT. S nastavkom terapije te su se vrijednosti vratile na razinu onih urednih.

(5) Kao i ostali antipsihotici koji blokiraju alfa-adrenergičke receptore, i kvetiapin može izazvati ortostatsku hipotenziju, povezanu s omaglicom, tahikardijom i, u nekih bolesnika, sinkopom, posebno u početnom razdoblju titriranja doze (vidjeti 4.4).

(6) U vrlo rijetkim slučajevima bilo je prijava hiperglikemije ili pogoršanja od ranije prisutnog dijabetesa.

(7) Učestalost izračunata samo na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet.

(8) U placebo nadziranom kliničkom pokusima s monoterapijom u bolesnika čiji je broj neutrofila prije početka terapije bio  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , postotak bolesnika u kojih se broj neutrofila u najmanje jedanput smanjio na  $< 1,5 \times 10^9/L$  iznosio je 1,34 % među onim koji su uzimali kvetiapin, a 0,65 % među onima koji su uzimali placebo.

Uzimanje kvetiapina bilo je povezano s malim, o dozi ovisnim, smanjenjem razina hormona štitnjače, posebno ukupnog  $T_4$  i slobodnog  $T_4$ . Smanjenje razine ukupnog i slobodnog  $T_4$  bilo je najizraženije tokom prve dvije do četiri sedmice uzimanja kvetiapina te se razine hormona pri dugotrajnoj terapiji nisu dalje smanjivale. Nakon obustave lijeka, u gotovo svim slučajevima su se vrijednosti ukupnog i slobodnog  $T_4$  vratile na one prije terapije, bez obzira na to koliko je dugo terapija trajala. Manje sniženje razine ukupnog  $T_3$  i povratak na ranije vrijednosti nakon obustave lijeka uočeni su samo pri većim dozama. Vrijednosti TBG općenito se nisu mijenjale, recipročni porast razine TSH nije uočen i nije bilo znakova da bi kvetiapin uzrokovao klinički značajnu hipotireozu.

#### **4.9. Predoziranje**

Iskustva s predoziranje kvetiapinom u kliničkim pokusima ograničena su. Procijenjeno je da su uzete doze do 20 g; nije prijavljen nijedan smrtni slučaj, a bolesnici su se oporavili bez posljedica. Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je vrlo rijetkih prijava predoziranja kvetiapinom, čije su posljedice bile smrt, koma ili produženje QT-intervalu.

Prijavljeni znaci i simptomi općenito su bili poznati, ali pojačani farmakološki efekti lijeka, poput pospanosti i sedacije, tahikardije i hipotenzije.

Nema specifičnog antidota za kvetiapin. U slučajevima teške intoksikacije treba imati na umu i mogućnost da je riječ o efektima više lijekova te se preporučuju mjere intenzivne skrbi, uključivši uspostavu i održavanje prohodnosti dišnih putova, primjerenu oksigenaciju i ventilaciju, te praćenje i mjere za potporu kardiovaskularnom sistemu.

Premda inhibicija apsorpcije pri predoziranju nije istražena, treba razmotriti ispiranje želuca (nakon intubacije ako je bolesnik bez svijesti), te primjenu aktivnog ugljena u kombinaciji s laksativima.

Bolesnika treba pažljivo pratiti i nadzirati sve dok se ne oporavi.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamska svojstva**

*Farmakoterapijska skupina:*

N05AH04 – Pripravci koji djeluju na nervni sistem; Psiholeptici; Antipsihotici; Diazepini, oksazepini i tiazepini.



## **Mehanizam djelovanja**

Kvetiapin je netipični antipsihotik. Kvetiapin i njegov djelatni metabolit N-dezalkil-kvetiapin stupaju u interakcije sa širokim rasponom neurotransmiterskih receptora. Kvetiapin i N-dezalkil-kvetiapin imaju afinitet za serotoninske receptore (5HT<sub>2</sub>) u mozgu i za dopaminske receptore D1 i D2 u mozgu. To je kombinacija receptorskog antagonizma pri kojoj postoji veća selektivnost za receptore 5HT<sub>2</sub> negoli za receptore D2 i vjeruje se da to doprinosi antipsihotičkim svojstvima i maloj sklonosti kvetiapina k izazivanju ekstrapiramidnih simptoma (EPS). Nadalje, N-dezalkil-kvetiapin ima visok afinitet za serotoninske receptore 5HT<sub>1</sub>.

Kvetiapin i N-dezalkil-kvetiapin imaju i visok afinitet za histaminergičke i adrenergičke receptore  $\alpha_1$ , a niži afinitet za adrenergičke receptore  $\alpha_2$ . Kvetiapin nema značajnijeg afiniteta za kolinergičke muskarinske receptore, ni za benzodijazepinske receptore. Kvetiapin iskazuje aktivnost u testu antipsihotičke aktivnosti, npr. testu uvjetovanog izbjegavanja. Blokira i djelovanje dopaminskog agonizma, mjenog obrascem ponašanja ili elektrofiziološki, te djelovanjem metabolita povećava koncentracije dopamina, što je neurokemijski iskaz blokade receptora D2. Ne zna se koliko metabolit N-dezalkil-kvetiapin doprinosi farmakološkoj aktivnosti kvetiapina u čovjeka.

## **Farmakodinamski efekti**

U predkliničkom testiranju, kada se provjeravala sklonost k izazivanju EPS, kvetiapin je iskazao netipični profil, izdvajajući se time od standardnih antipsihotika. Kvetiapin pri kroničnoj primjeni ne izaziva superosjetljivost dopaminskih receptora D<sub>2</sub>. Pri dozama koje efikasno blokiraju dopaminske receptore D<sub>2</sub>, kvetiapin izaziva samo blagu katalepsiju. Kvetiapin iskazuje selektivnost prema limbickom sistemu, izazivajući pri kroničnoj primjeni depolarizacijsku blokadu mezolimbickih, ali ne i nigrostrijatnih neurona koji sadrže dopamin. Kvetiapin je pri akutnoj i kroničnoj primjeni izazvao minimalni distonički efekat u Cebus-majmuna senzibiliziranih haloperidolom i u onih koji još nisu primali lijek. Na temelju rezultata tih pokusa može se pretpostaviti da bi kvetiapin morao imati minimalnu sklonost k izazivanju EPS. Pretpostavlja se da bi pri uzimanju lijekova sa slabom sklonošću k izazivanju EPS i rizik od tardivnih diskinezija mogao biti malen (vidjeti 4.8).

## **Klinička efikasnost**

Rezultati triju placebo nadziranih kliničkih pokusa u bolesnika sa shizofrenijom i različitim dozama kvetiapina, pokazali su da između kvetiapina i placeba nije bilo razlike u pojavnosti EPS ni u potrebi za istodobnom primjenom antikolinergika. U placebo nadziranom pokusu s fiksnim dozama u rasponu od 75 do 750 mg/dan, nije bilo razlike u pojavnosti EPS ni u potrebi za istovremenom primjenom antikolinergika.

U četiri nadzirana pokusa nadziranih placebo, kojima su se evaluirale doze kvetiapina do 800 mg/dan u liječenju umjerene do teške manije (dva pokusa s kvetiapienom kao monoterapijom, druga dva s kvetiapienom kao dopunom terapiji litijem odnosno divalproksom), između pokusne skupine koja je uzimala kvetiapin i one koja je uzimala placebo nije bilo razlika u pojavnosti EPS ni u potrebi za istodobnom primjenom antikolinergika. Odsutnost indukcije EPS obilježje je netipičnih antipsihotika.

U placebo nadziranim pokusima u starijih bolesnika sa psihozom povezanom s demencijom, pojavnost cerebrovaskularnih događaja na 100 bolesnika u skupini koja je uzimala kvetiapin nije bila veća od one u skupini koja je uzimala placebo.

Za razliku od ostalih antipsihotika, kvetiapin ne uzrokuje održivi porast razine prolaktina, što je inače obilježje netipičnih lijekova. U kliničkom pokusu s višekratnim dozama u bolesnika sa shizofrenijom koji su opetovano primali fiksne doze, na kraju pokusa nije bilo razlika u razini prolaktina između bolesnika koji su primali kvetiapin u rasponu preporučenih doza i bolesnika koji su uzimali placebo.

Dva pokusa s monoterapijom, kojima se evaluiralo liječenje umjereno teških do teških maničnih epizoda, pokazala su da je kvetiapin iskazao bolji efekat od placeba na ublažavanje maničnih simptoma nakon 3 i nakon 12 mjeseci. Dugoročnim pokusima nisu dobiveni podaci koji bi upućivali na sposobnost kvetiapina da sprječava kasniju pojavu razdoblja manije ili depresije. Podaci o primjeni kvetiapina u kombinaciji s divalproksom ili litijem u liječenju umjereno teških do teških maničnih epizoda ograničeni su, no ta se terapija dobro ponosila. Podaci su pokazali aditivni efekat oko 3. sedmice. U drugom pokusu nije uočen aditivni efekat oko 6. sedmice. Nema podataka o kombiniranoj terapiji u trajanju dužem od 6 sedmica.

Medijan doze kvetiapina, davane zadnjeg sedmice bolesnicima koji su odgovorili na terapiju, iznosio je oko 600 mg, a oko 85 % bolesnika koji su odgovorili na terapiju primalo je doze u rasponu od 400 do 800 mg na dan.

Klinički su pokusi pokazali da je kvetiapin efikasan pri uzimanju dvaput na dan, premda mu je vrijeme poluživota oko 7 sati. U prilog tom nalazu govore i rezultati pokusa kojim je pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) potvrđeno da receptori  $5HT_2$  i  $D_2$  ostaju zauzeti do 12 sati nakon uzimanja kvetiapina. Neškodljivost i efikasnost doza većih od 800 mg/dan nisu provjerene.

Dugoročni efekat kvetiapina u prevenciji relapsa nije provjeren slijepim kliničkim pokusima. U „otvorenim“ se kliničkim pokusima u bolesnika sa shizofrenijom kvetiapin pokazao učinkovitim u održavanju kliničkog poboljšanja u bolesnika koji su ga kontinuirano uzimali i u kojih je postojao inicijalni odgovor na liječenje, što upućuje i na dugoročni efekat.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Kvetiapin se nakon peroralne primjene dobro apsorbira i opsežno metabolizira.

Uzimanje hrane ne utiče znatnije na bioraspoloživost kvetiapina.

Oko 83 % kvetiapina veže se na proteine plazme. Vršne molarne koncentracije djelatnog metabolita N-dezalkil-kvetiapina u stanju ravnoteže iznose 35 % koncentracija kvetiapina.

Vrijeme polueliminacije kvetiapina je oko 7 sati, a N-dezalkil-kvetiapina oko 12 sati.

Farmakokinetika kvetiapina i N-dezalkil-kvetiapina linearna je u rasponu odobrenih doza. U kinetici kvetiapina nema razlike između muškaraca i žena.

Srednji klirens kvetiapina u starijih je osoba 30 do 50 % manji od onoga u odraslih u dobi od 18 do 65 godina.

Srednji plazmatski klirens kvetiapina u osoba s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) bio je oko 25 % manji, no individualne vrijednosti klirensa bile su u rasponu onih u zdravih osoba. Srednja molarna frakcija slobodnog kvetiapina i djelatnog metabolita N-dezalkil-kvetiapina u odnosu na primljenu dozu iznosi < 5 %, a eliminira se urinom.

Kvetiapin se opsežno metabolizira, pri čemu je, nakon primjene radioaktivnog kvetiapina, manje od 5 % s lijekom povezanoga materijala u urinu i fecesu pripadalo matičnoj tvari u nepromijenjenu obliku. Oko 73 % radioaktivnosti izlučilo se u urin, a oko 21 % u feces. Srednji plazmatski klirens kvetiapina u ispitanika s oslabljenom funkcijom jetre (alkoholna ciroza) bio je smanjen za oko 25 %. Budući da se kvetiapin opsežno metabolizira u jetri, očekuju se njegove više koncentracije u plazmi bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre, te će tim skupinama bolesnika dozu možda trebati prilagoditi (vidjeti 4.2).

Istraživanja *in vitro* pokazala su da je CYP3A4 glavni enzim odgovoran za metabolizam kvetiapina posredovan citokromom P450. N-dezalkil-kvetiapin prvenstveno se stvara i eliminira posredstvom CYP3A4.

Pokazalo se *in vitro* da su kvetiapin i nekoliko njegovih metabolita (uključivši N-dezalkil-kvetiapin) slabi inhibitori enzima 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 citokromskog sistema P450 u čovjeka. No inhibicija posredstvom CYP uočava se *in vitro* samo u koncentracijama koje su oko 5 do 50 puta veće od onih koje se postižu pri rasponu doza od 300 do 800 mg/dan u ljudi. Imajući u vidu te rezultate dobivene *in vitro*, nije vjerojatno da bi kvetiapin pri istovremenoj primjeni s drugim lijekom na klinički značajan način inhibirao metabolizam drugog lijeka posredovan citokromom P450. Na temelju rezultata pokusa u životinja, čini se da bi kvetiapin mogao inducirati enzime citokroma P450. No u pokusu kojim su se povjeravale specifične interakcije u psihotičnih bolesnika, nije uočen porast aktivnosti citokroma P450 nakon primjene kvetiapina.

### **5.3. Predklinički podaci o neškodljivosti**

U nizu pokusa kojima se provjeravala genotoksičnost *in vitro* i *in vivo*, kvetiapin se nije pokazao genotoksičnim.

U laboratorijskih životinja izloženih klinički mjerodavnim razinama kvetiapina uočene su niže navedene devijacije, koje nisu potvrđene dugoročnim kliničkim pokusima.

U štakora je uočena pigmentacija štitnjače. U cinomolgusnih majmuna uočeni su hipertrofija folikularnih stanica štitnjače, snižena razina T3 u plazmi, smanjena koncentracija hemoglobina i smanjeni broj crvenih i bijelih krvnih stanica. U pasa su uočeni opacitet rožnice i katarakta.

Gore navedene nalaze treba imati na umu pri davanju kvetiapina, jer korist od njegove primjene treba odvagati u odnosu na moguće rizike za bolesnika.

## **6. FARMACEUTSKA SVOJSTVA**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### **Jezgra tablete**

Laktoza hidrat  
Celuloza, mikrokristalna  
Kalcij hidrogenfosfat, dihidrat  
Hidroksipropilceluloza  
Natrij škroboglikolat  
Talk  
Silicij dioksid, koloidni, bezvodni  
Magnezij stearat

### **Ovojnica tablete**

#### LOQUEN<sup>®</sup> tablete 25 mg

Opadry II pink 31F34566 (laktoza hidrat, hipromeloza, titanij dioksid (E171), makrogol 4000, FD&C yellow 6- sunset yellow (E110) i željez oksid, crveni (E172) ).

#### LOQUEN<sup>®</sup> tablete 100 mg

Opadry II yellow 31F32561 (laktoza hidrat, hipromeloza, titanij dioksid (E171), makrogol 4000 i željez oksid, žuti (E172) ).

#### LOQUEN<sup>®</sup> tablete 200 mg

Opadry II white OY-L-28900 (laktoza hidrat, hipromeloza, titanij dioksid (E171) i makrogol 4000).

## **6.2. Nekompatibilnosti**

Nisu poznate.

## **6.3. Rok trajanja**

3 godine.

## **6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju**

Nema posebnih uvjeta čuvanja .

## **6.5. Vrsta i sastav spremnika**

60 (6 x 10) tableta u blisteru (PVC / PVdC // Al).

## **6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju i rukovanju**

Nema posebnih zahtjeva.

### **6.7. Ime i adresa proizvođača, odnosno podnosioca zahtjeva**

PLIVA Hrvatska d.o.o.  
Ulica grada Vukovara 49,  
10 000 Zagreb, Hrvatska

*Predstavnik za BiH:*

PLIVA Hrvatska d.o.o.  
Predstavništvo U BiH  
Trg heroja 10, Sarajevo

### **6.8. Način izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

### **6.9. Broj i datum Rješenja o Odobrenju za stavljanje lijeka u promet:**

**Datum revizije SmPC-a:**

Oktobar, 2008.

**Šef Instituta**

**Prof.dr Nedžad Mulabegović**