

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ KVEPIN® 100 mg film tablete
kvetiapin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna KVEPIN 100 mg film tableta sadrži: kvetiapina 100 mg (u obliku kvetiapin fumarata).
Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem:
KVEPIN 100 mg sadrži 28 mg laktoze monohidrat po film tableti.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne film tablete žute boje, s diobenom crtom na jednoj strani. Tableta se može podijeliti na dvije jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

KVEPIN je indiciran za:

- Liječenje šizofrenije;
- Liječenje bipolarnog poremećaja:
 - za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju,
 - za liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju,
 - za sprečavanje ponovne pojave maničnih ili depresivnih epizoda u pacijenata s bipolarnim poremećajem, koji su prethodno odgovorili na liječenje kvetiapinom.

4.2. Doziranje i način primjene

Za svaku indikaciju postoje različiti režimi doziranja. Stoga se mora osigurati da pacijenti dobivaju jasnu informaciju o odgovarajućem doziranju za njihovo stanje.

KVEPIN se može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Odrasli

Za liječenje šizofrenije

Za liječenje šizofrenije KVEPIN treba primjenjivati dva puta na dan. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana liječenja iznosi: 50 mg (prvi dan), 100 mg (drugi dan), 200 mg (treći dan) i 300 mg (četvrti dan). Od četvrtoga dana pa nadalje, dozu treba titrirati do uobičajene efektivne doze od 300 do 450 mg/dan. U zavisnosti od kliničkog odgovora i podnošljivosti pojedinog pacijenta, doza se može prilagođavati unutar raspona od 150 do 750 mg/dan.

Za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju

Za liječenje maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem, KVEPIN treba primjenjivati dva puta na dan. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana terapije iznosi: 100 mg (prvi dan), 200 mg (drugi dan),

300 mg (treći dan) i 400 mg (četvrti dan). Daljnje prilagodbe doziranja do 800 mg/dan šestog dana, potrebno je provesti uz povećanja ne veća od 200 mg/dan.

Doza se može prilagođavati ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti pojedinog pacijenta, unutar raspona od 200 do 800 mg/dan. Uobičajena efektivna doza je u rasponu od 400 do 800 mg/dan.

Za liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju

KVEPIN treba primjenjivati jedanput na dan, prije spavanja. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana terapije iznosi: 50 mg (prvi dan), 100 mg (drugi dan), 200 mg (treći dan) i 300 mg (četvrti dan). Preporučena dnevna doza je 300 mg. Tokom kliničkih ispitivanja nije primijećena dodatna korist u grupi koja je primala 600 mg, u odnosu na grupu koja je primala 300 mg (vidjeti dio 5.1.). Pojedini pacijenti mogu imati koristi od doze od 600 mg. Doze veće od 300 mg trebaju započeti ljekari s iskustvom u liječenju bipolarnog poremećaja. Klinička ispitivanja su pokazala da se u pojedinim pacijenata, u slučaju zabrinutosti za podnošljivost lijeka, može razmotriti smanjenje doze na minimum od 200 mg.

Za sprječavanje ponovne pojave epizoda u bipolarnom poremećaju

Za sprječavanje ponovne pojave maničnih, mješovitih ili depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju, pacijenti koji su odgovorili na kvetiapin u akutnom liječenju bipolarnog poremećaja, trebaju nastaviti terapiju primjenom iste doze. Doza se može prilagoditi ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti pojedinog pacijenta, unutar raspona od 300 do 800 mg/dan, što se primjenjuje u dvije podijeljene doze (dva puta na dan). Važno je primjenjivati najnižu efektivnu dozu u terapiji održavanja.

Starije osobe

Kao i u slučaju drugih antipsihotika, KVEPIN treba primjenjivati s oprezom u starijih osoba, naročito tokom početnog perioda doziranja. Može biti potrebna sporija titracija doze i niža dnevna terapijska doza od one koja se primjenjuje u mlađih pacijenata, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti pojedinog pacijenta. Srednji plazmatski klirens kvetiapina u starijih osoba je smanjen za 30-50%, u poređenju s mlađim pacijentima.

Efikasnost i sigurnost nisu procjenjivane u pacijenata starijih od 65 godina koji pate od depresivnih epizoda u okviru bipolarnog poremećaja.

Pedijatrijska populacija

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

Oštećenje bubrega

U pacijenata s oštećenjem bubrega nije potrebna prilagodba doziranja.

Oštećenje jetre

Kvetiapin se opsežno metabolizira u jetri. Stoga, KVEPIN treba s oprezom primjenjivati u pacijenata s poznatim oštećenjem jetre, naročito tokom početnog perioda doziranja. U pacijenata s poznatim oštećenjem jetre, liječenje treba započeti s dozom od 25 mg/dan. Doziranje treba povećavati dnevno za po 25-50 mg/dan do postizanja efektivnog doziranja, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti pojedinog pacijenta.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci u sastavu ovog lijeka.

Kontraindicirana je istovremena 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 primjeni

Budući da KVEPIN ima nekoliko indikacija, sigurnosni profil lijeka potrebno je razmotriti uzimajući u obzir dijagnozu pojedinog pacijenta i dozu koja se primjenjuje.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena kvetiapina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina, zbog nedostatka podataka koji bi poduprli primjenu u toj dobnoj grupi. Klinička ispitivanja kvetiapina pokazala su, uz poznati sigurnosni profil utvrđen u odraslih (vidjeti dio 4.8.), da su se određeni neželjeni događaji pojavljivali s većom učestalošću u djece i adolescenata nego u odraslih (povećan apetit, elevacije serumskog prolaktina, povraćanje, rinitis i sinkopa) ili da mogu imati drugačije implikacije u djece i adolescenata (ekstrapiramidni simptomi i razdražljivost), a identificiran je i jedan koji prethodno nije primijećen u ispitivanjima u odraslih (povećanje krvnog pritiska). Uočene su i promjene u testovima funkcije štitne žlijezde u djece i adolescenata.

Osim toga, dugoročne sigurnosne posljedice liječenja kvetiapienom na rast i sazrijevanje nisu ispitivane dalje od 26 sedmica. Dugoročne posljedice na kognitivni i bihevioralni razvoj nisu poznate.

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima djece i adolescentnih pacijenata, kvetiapin je bio povezan s povećanom incidencom ekstrapiramidalnih simptoma, pri poređenju s placebom u pacijenata liječenih zbog šizofrenije, bipolarnе manije i bipolarnе depresije (vidjeti dio 4.8.).

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija u bipolarnom poremećaju je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida (događaji povezani sa suicidom). Rizik je prisutan sve dok se ne postigne značajna remisija. S obzirom da se poboljšanje ne mora javiti tokom prvih nekoliko ili više sedmica liječenja, pacijente treba pomno nadzirati sve dok ne dođe do takvog poboljšanja. Opće kliničko iskustvo je da se rizik od suicida može povećati u ranim fazama oporavka.

Dodatno, ljekari moraju razmotriti mogući rizik od događaja povezanih sa suicidom nakon naglog prekida liječenja kvetiapienom, zbog poznatih faktora rizika za bolest koja se liječi.

Druga psihijatrijska stanja za koja se kvetiapin propisuje, također mogu biti povezana s povećanim rizikom od događaja u vezi sa suicidom. Povrh toga, ova stanja mogu biti komorbidna uz velike depresivne epizode. Pri liječenju pacijenata s drugim psihijatrijskim poremećajima, trebaju se stoga poduzeti iste mjere opreza kao i kod liječenja pacijenata s velikim depresivnim epizodama.

Poznato je da su pacijenti s anamnezom događaja povezanih sa suicidom, ili oni koji prije početka liječenja pokazuju značajan stepen suicidalne ideacije, izloženi većem riziku od suicidalnih misli ili pokušaja suicida, te se trebaju pažljivo pratiti tokom liječenja. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja primjene antidepresiva u odraslih pacijenata s psihijatrijskim poremećajima, pokazala je povećan rizik od suicidalnog ponašanja uz antidepresive, pri poređenju s placebom u pacijenata mlađih od 25 godina.

Pacijenti, naročito oni izloženi visokom riziku, uz terapiju lijekovima trebaju biti i pomno nadzirani, naročito u ranom liječenju i nakon promjena doze. Pacijenti (i njihovi njegovatelji) trebaju biti upozoreni na potrebu praćenja bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili misli, kao i neobičnih promjena u ponašanju, te da odmah potraže ljekarski savjet ako su ovi simptomi prisutni.

U kratkoročnim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima pacijenata s velikim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju, uočen je povećan rizik od događaja povezanih sa suicidom u mlađih odraslih

pacijenta (mlađi od 25 godina) liječenih kvetiapiinom, pri poređenju s onima koji su liječeni placebom (3,0% naspram 0%). Populacijsko retrospektivno ispitivanje kvetiapina u pacijenta s velikim depresivnim poremećajem, pokazalo je povećan rizik od samopovređivanja i suicida u pacijenta u dobi od 25 do 64 godine bez anamneze samopovređivanja tokom primjene kvetiapina s drugim antidepresivima.

Metabolički rizik

S obzirom na rizik od pogoršanja metaboličkog profila koji je primijećen u kliničkim ispitivanjima, a koji uključuje promjene tjelesne težine, glukoze u krvi (vidjeti dio o hiperglikemiji) i lipida, potrebno je ocijeniti metaboličke parametre u pacijenta na početku liječenja, a promjene tih parametara treba redovno kontrolirati tokom liječenja. Pogoršanje tih parametara treba zbrinjavati kako je klinički primjereno (vidjeti također dio 4.8.).

Ekstrapiramidalni simptomi

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima odraslih pacijenta, kvetiapin je bio povezan s povećanom incidencom ekstrapiramidalnih simptoma (EPS), pri poređenju s placebom u pacijenta liječenih zbog velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.).

Primjena kvetiapina povezana je s razvojem akatizije, koju karakterizira subjektivno neugodan ili mučan nemir, te potreba za kretanjem često praćena nemogućnošću mirnog sjedenja ili stajanja. Ovo će se najvjerojatnije pojaviti unutar prvih nekoliko sedmica liječenja. U pacijenta u kojih se pojave ovi simptomi povećanje doze može biti štetno.

Tardivna diskinezija

Ako se pojave znaci i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid primjene kvetiapina. Simptomi tardivne diskinezije mogu se pogoršati ili čak nastati nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.8.).

Somnolencija i omaglica

Liječenje kvetiapiinom povezano je sa somnolencijom i srodnim simptomima, kao što je sedacija (vidjeti dio 4.8.). U kliničkim ispitivanjima liječenja pacijenta s bipolarnom depresijom, ovi simptomi obično su nastupali unutar prva tri dana liječenja i pretežno su bili blagog do umjerenog intenziteta. Pacijentima koji osjete somnolenciju jačeg intenziteta, može biti potrebna češća kontrola tokom najmanje 2 sedmice od pojave somnolencije, ili dok se simptomi ne poboljšaju, a možda će trebati razmotriti i prekid liječenja.

Ortostatska hipotenzija

Liječenje kvetiapiinom povezano je s ortostatskom hipotenzijom i posljedičnom omaglicom (vidjeti dio 4.8.), koja se poput somnolencije obično javlja tokom početnog perioda titracije doze. Ovo može povećati incidencu akcidentalnih povreda (padovi), naročito u starijoj populaciji. Stoga, pacijente treba savjetovati budu oprezni sve dok se ne upoznaju s mogućim efektima lijeka.

Kvetiapin treba primjenjivati oprezno u pacijenta s poznatom kardiovaskularnom bolešću, cerebrovaskularnom bolešću, ili s drugim stanjima koja su predispozicija za hipotenziju. Ako dođe do ortostatske hipotenzije, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili postepeniju titraciju doze, naročito u pacijenta s inherentnom kardiovaskularnom bolešću.

Sindrom apneje u snu

Sindrom apneje u snu zabilježen je u pacijenta koji primjenjuju kvetiapin. U pacijenta koji istovremeno primaju depresore centralnog nervnog sistema i koji imaju anamnezu apneje u snu ili su pod rizikom za njenu pojavu, poput osoba s prekomjernom tjelesnom težinom/gojaznih osoba ili muškaraca, kvetiapin treba primjenjivati s oprezom.

Napadi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije bilo razlike u incidenci napada u pacijenata liječenih kvetiapiinom i pacijenata liječenih placebom. Nema dostupnih podataka o incidenci napada u pacijenata s anamnezom takvih poremećaja. Kao i u slučaju drugih antipsihotika, preporučuje se oprez pri liječenju pacijenata s anamnezom napada (vidjeti dio 4.8.).

Neuroleptički maligni sindrom

Neuroleptički maligni sindrom povezan je s liječenjem antipsihoticima, uključujući i kvetiapin (vidjeti dio 4.8.). Kliničke manifestacije obuhvaćaju hipertermiju, promijenjeni mentalni status, ukočenost mišića, nestabilnost autonomnog nervnog sistema i povećanu kreatin fosfokinazu. U takvom slučaju, primjenu kvetiapina treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće medicinsko liječenje.

Teška neutropenija i agranulocitoza

U kliničkim ispitivanjima kvetiapina prijavljena je teška neutropenija (broj neutrofila $<0,5 \times 10^9/L$). U većini slučajeva, teška neutropenija javljala se unutar nekoliko mjeseci od početka liječenja kvetiapiinom. Nije bilo očigledne povezanosti s dozom kvetiapina. Tokom primjene nakon stavljanja lijeka u promet, neki slučajevi bili su fatalni. Mogući faktori rizika za neutropeniju su već postojeći niski broj bijelih krvnih ćelija (leukocita) i anamneza neutropenije uzrokovane lijekovima. Međutim, bilo je i slučajeva koji su se događali u pacijenata bez prethodnog postojanja faktora rizika. Primjenu kvetiapina treba prekinuti u pacijenata s brojem neutrofila $<1,0 \times 10^9/L$. Pacijente treba promatrati u odnosu na znakove i simptome infekcije i kontrolirati broj neutrofila (dok oni ne premaše broj od $1,5 \times 10^9/L$) (vidjeti dio 5.1.).

Neutropeniju je potrebno razmotriti u pacijenata koji imaju infekciju ili vrućicu, naročito u odsutnosti očitih faktora predispozicije, te ju je potrebno liječiti kako je klinički primjereno.

Pacijente treba savjetovati da odmah prijave pojavu znakova/simptoma koji odgovaraju agranulocitozi ili infekciji (npr. vrućicu, slabost, letargiju ili grlobolju), u bilo kojem trenutku tokom terapije kvetiapiinom. U takvih pacijenata treba odmah provjeriti broj bijelih krvnih ćelija i apsolutni broj neutrofila, naročito u odsutnosti faktora predispozicije.

Antiholinergički (muskarinski) efekti

Norkvetiapin, aktivni metabolit kvetiapina, ima umjeren do jak afinitet za nekoliko podvrsta muskarinskih receptora. To doprinosi razvoju neželjenih djelovanja koja su posljedica antiholinergičkih efekata kada se kvetiapin primjenjuje u preporučenim dozama, kada se primjenjuje istovremeno s drugim lijekovima koji imaju antiholinergičke efekte i u slučaju predoziranja. Kvetiapin treba primjenjivati s oprezom u pacijenata koji primaju lijekove s antiholinergičkim (muskarinskim) efektima. Kvetiapin treba primjenjivati s oprezom u pacijenta s trenutnom dijagnozom ili s prethodnom historijom urinarne retencije, klinički značajne hipertrofije prostate, opstrukcije crijeva ili srodnih stanja, povećanog intraokularnog pritiska ili glaukoma uskog ugla (vidjeti dijelove 4.5., 4.8., 5.1. i 4.9.).

Interakcije

Vidjeti dio 4.5.

Istovremena primjena kvetiapina sa snažnim induktorom jetrenih enzima, kao što su karbamazepin ili fenitoin, znatno smanjuje koncentracije kvetiapina u plazmi, što može uticati na efikasnost terapije kvetiapiinom. U pacijenata koji primaju induktor jetrenih enzima, liječenje kvetiapiinom trebalo bi započeti samo u slučaju ako ljekar smatra da koristi kvetiapina premašuju rizike od prekida primjene induktora

jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u liječenju induktorom provodi postepeno, te ako je to neophodno, on zamijeni s ne-induktorom (npr. natrij valproat).

Tjelesna težina

Povećanje tjelesne težine prijavljivano je u pacijenata koji su liječeni kvetiapiinom, što treba pratiti i zbrinjavati kako je klinički primjereno, u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.).

Hiperglikemija

Rijetko su zabilježeni hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa povremeno udruženog s ketoacidozom ili s komom, uključujući i neke smrtno slučajeve (vidjeti dio 4.8.). U nekim slučajevima prijavljeno je prethodno povećanje tjelesne težine, što može biti faktor predispozicije. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje, u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika. Pacijente liječene bilo kojim antipsihotikom, uključujući i kvetiapin, treba promatrati u odnosu na znakove i simptome hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a pacijente sa šećernom bolešću ili s faktorima rizika za šećernu bolest treba redovno pratiti u odnosu na pogoršanje kontrole glukoze. Tjelesnu težinu bi trebalo redovno kontrolisati.

Lipidi

U kliničkim ispitivanjima s kvetiapiinom primijećena su povećanja triglicerida, LDL-holesterola i ukupnog holesterola, te smanjenja HDL-holesterola (vidjeti dio 4.8.). Promjene lipida potrebno je tretirati kako je to klinički primjereno.

QT prolongacija

U kliničkim ispitivanjima i tokom primjene u skladu sa Sažetkom karakteristika lijeka, kvetiapin nije bio povezan s trajnim povećanjem u apsolutnim QT intervalima. U periodu nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljivana je QT prolongacija uz kvetiapin u terapijskim dozama (vidjeti dio 4.8.) i prilikom predoziranja (vidjeti dio 4.9.). Kao i uz druge antipsihotike, nužan je oprez pri propisivanju kvetiapina u pacijenata s kardiovaskularnom bolešću ili s porodičnom anamnezom QT prolongacije. Također, neophodan je oprez kada se kvetiapin propisuje s lijekovima za koje je poznato da povećavaju QT interval ili pri istovremenoj primjeni neuroleptika, naročito u starijih, u pacijenata s kongenitalnim sindromom dugog QT, kongestivnim srčanim zatajenjem, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom (vidjeti dio 4.5.).

Kardiomiopatija i miokarditis

U kliničkim ispitivanjima i u periodu nakon stavljanja lijeka u promet prijavljivani su kardiomiopatija i miokarditis (vidjeti dio 4.8.). U pacijenata sa suspektom kardiomiopatijom ili miokarditisom treba razmotriti prekid liječenja kvetiapiinom.

Teške kožne neželjene reakcije

Uz liječenje kvetiapiinom vrlo rijetko su prijavljene teške kožne neželjene reakcije (SCARs), uključujući i Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), multiformni eritem (EM) i reakcije na lijek praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne.

Teške kožne neželjene reakcije (SCARs) obično se manifestiraju jednim ili više od sljedećih simptoma: rašireni kožni osip koji može biti praćen svrbežom ili pustulama, ekfolijativni dermatitis, vrućica, limfadenopatija, te moguća eozinofilija ili neutrofilija. Većina ovih reakcija događala se unutar 4 sedmice nakon početka liječenja kvetiapiinom, a neke od DRESS reakcija javljale su se unutar 6 sedmica nakon

početka liječenja kvetiapiinom. Ako se pojave znaci i simptomi koji upućuju na ove teške kožne reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu kvetiapina i razmotriti alternativno liječenje.

Ustezanje

Akutni simptomi ustezanja, poput nesаницe, mučnine, glavobolje, proljeva, povraćanja, omaglice i razdražljivosti, opisani su nakon naglog prekida primjene kvetiapina. Savjetuje se postepeno povlačenje lijeka iz primjene, tokom perioda od najmanje jedne do dvije sedmice (vidjeti dio 4.8.).

Stariji pacijenti s psihozom povezanom s demencijom

Kvetiapin nije odobren za liječenje psihoze povezane s demencijom.

Približno trostruko povećanje rizika od cerebrovaskularnih neželjenih događaja, zabilježeno je uz neke atipične antipsihotike u placebom kontroliranim randomiziranim ispitivanjima populacije oboljele od demencije. Mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat. Povećanje rizika ne može se isključiti za druge antipsihotike ili druge populacije pacijenata. Kvetiapin treba oprezno primjenjivati u pacijenata s faktorima rizika za moždani udar.

U meta-analizi atipičnih antipsihotika, zabilježen je povećan rizik od smrti u starijih pacijenata oboljelih od psihoze povezane s demencijom, pri poređenju s placebom. U dva desetosedmična, placebom kontrolirana ispitivanja kvetiapina, u istoj populaciji pacijenata (n=710; prosječna dob: 83 godine, raspon: 56-99 godina), incidenca mortaliteta u grupi pacijenata liječenih kvetiapiinom iznosila je 5,5%, naspram 3,2% u placebo grupi. U ovim ispitivanjima pacijenti su umrli zbog različitih uzroka koji su bili u skladu s očekivanjima za tu populaciju.

Stariji pacijenti s Parkinsonovom bolešću/parkinsonizmom

Populacijsko retrospektivno ispitivanje kvetiapina za liječenje velikog depresivnog poremećaja, pokazalo je povećan rizik od smrti tokom primjene kvetiapina u pacijenata starijih od 65 godina. Ova povezanost nije bila prisutna kada su pacijenti s Parkinsonovom bolešću bili isključeni iz analize. Potreban je oprez ako se kvetiapin propisuje starijim pacijentima s Parkinsonovom bolešću.

Disfagija

Disfagija (vidjeti dio 4.8.) je zabilježena uz primjenu kvetiapina. Kvetiapin treba s oprezom primjenjivati u pacijenata kod kojih postoji rizik od aspiracijske upale pluća.

Konstipacija i opstrukcija crijeva

Konstipacija predstavlja faktor rizika za opstrukciju crijeva. Konstipacija i opstrukcija crijeva prijavljivane su uz primjenu kvetiapina (vidjeti dio 4.8.). To uključuje i prijave smrtnih slučajeva u pacijenata izloženih povećanom riziku za opstrukciju crijeva, uključujući i one koji istovremeno primaju više lijekova koji smanjuju pokretljivost crijeva i/ili one koji možda ne prijavljuju simptome konstipacije. Pacijente s opstrukcijom crijeva/ileusom treba zbrinjavati uz pomno praćenje i urgentnu njegu.

Venska tromboembolija (VTE)

Uz primjenu antipsihotika prijavljivani su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da je u pacijenata koji se liječe antipsihoticima često prisutan stečeni faktor rizika za VTE, svi mogući faktori rizika za VTE trebaju se identificirati prije i tokom liječenja kvetiapiinom, te poduzeti preventivne mjere.

Pankreatitis

Pankreatitis je prijavljiv u kliničkim ispitivanjima i tokom perioda nakon stavljanja lijeka u promet. Među prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, iako svi slučajevi nisu bili udruženi s faktorima rizika, mnogi pacijenti imali su faktore za koje se zna da su povezani s pankreatitisom, kao što su povišeni trigliceridi (vidjeti dio 4.4.), žučni kamenci i konzumacija alkohola.

Dodatne informacije

Ograničeni su podaci o kombinaciji kvetiapina s divalproksom ili litijem kod akutnih, umjerenih do teških maničnih epizoda; međutim, kombinirana terapija dobro se podnosila (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.). Podaci su pokazali aditivni učinak u trećoj sedmici liječenja.

Laktoza

KVEPIN 100 mg film tablete sadrže laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze“ ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek.

Natrij

KVEPIN 100 mg film tablete sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj film tableti, tj. u osnovi ne sadrže natrij.

Pogrešna upotreba i zloupotreba

Prijavljivani su slučajevi pogrešne upotrebe i zloupotrebe lijeka. Može biti potreban oprez kod propisivanja kvetiapina pacijentima s anamnezom zloupotrebe alkohola ili lijekova.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da kvetiapin primarno djeluje na centralni nervni sistem, treba ga oprezno primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima s centralnim djelovanjem i s alkoholom.

Potreban je oprez kod liječenja pacijenata koji primaju druge lijekove koji imaju antiholinergičke (muskarinske) efekte (vidjeti dio 4.4.).

Citohrom P450 (CYP) 3A4 je enzim koji je prvenstveno odgovoran za metabolizam kvetiapina posredovan citohromom P450. U ispitivanju interakcija provedenom u grupi zdravih dobrovoljaca, istovremena primjena kvetiapina (u dozi od 25 mg) s ketokonazolom, inhibitorom CYP3A4, uzrokovala je peterostruko do osmerostruko povećanje površine ispod krive koncentracija-vrijeme za kvetiapin (AUC; od engl. *Area Under Curve*). Na osnovu toga, kontraindicirana je istovremena primjena kvetiapina s CYP3A4 inhibitorima. Također, ne preporučuje se konzumiranje soka od grejpfruta tokom terapije kvetiapienom.

U ispitivanju s multiplim dozama kvetiapina, primijenjenim u pacijenata prije i tokom liječenja karbamazepinom (poznatim induktorom jetrenih enzima) u cilju procjene farmakokinetike kvetiapina, ko-administracija karbamazepina značajno je povećala klirens kvetiapina. Ovo povećanje klirensa smanjilo je sistemsku izloženost kvetiapinu (određenu AUC-om) na prosječno 13% izloženosti tokom primjene samog kvetiapina, mada je u nekih pacijenata uočen izraženiji učinak. Kao posljedica ove interakcije, moguća je pojava nižih koncentracija kvetiapina u plazmi, što može uticati na efikasnost terapije kvetiapienom. Istovremenom primjenom kvetiapina i fenitoina (drugi induktor mikrosomskih enzima) značajno se povećao klirens kvetiapina, za približno 450%. U pacijenata koji primaju induktor jetrenih enzima, liječenje kvetiapienom trebalo bi započeti samo ako ljekar smatra da koristi kvetiapina premašuju rizike od prekida primjene induktora jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u liječenju induktorom provodi postepeno, te ako je to neophodno, on zamijeni s ne-induktorom (npr. natrij valproat) (vidjeti dio 4.4.).

Farmakokinetika kvetiapina nije se značajno promijenila istovremenom primjenom antidepresiva imipramina (poznati inhibitor CYP2D6) ili fluoksetina (poznati inhibitor CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetika kvetiapina nije se značajno promijenila istovremenom primjenom antipsihotika risperidona ili haloperidola. Istovremena primjena kvetiapina i tioridazina uzrokovala je povećanje klirensa kvetiapina za približno 70%.

Farmakokinetika kvetiapina nije se promijenila nakon istovremene primjene s cimetidinom.

Farmakokinetika litija nije se promijenila kada se primjenjivao istovremeno s kvetiapienom.

U 6-sedmičnom randomiziranom ispitivanju, u kojem se uspoređivala primjena litija i kvetiapina s produženim oslobađanjem naspram placeba i kvetiapina s produženim oslobađanjem u odraslih pacijenata s akutnom manijom, opažena je viša incidenca ekstrapiramidalnih događaja (naročito tremora), somnolencije i povećanja tjelesne težine u grupi kojoj je dodavan litij, u odnosu na grupu kojoj je dodavan placebo (vidjeti dio 5.1.).

Farmakokinetike natrij valproata i kvetiapina nisu se izmijenile u klinički relevantnom obimu kada su primjenjivani istovremeno. Retrospektivna studija u djece i adolescenata koji su primali valproat, kvetiapin ili oba lijeka, pokazala je veću incidencu leukopenije i neutropenije u grupi koja je primala kombinaciju tih lijekova, u odnosu na monoterapijske grupe.

Nisu provedene formalne studije interakcija s uobičajeno primjenjivanim kardiovaskularnim lijekovima.

Neophodan je oprez kada se kvetiapin primjenjuje istovremeno s lijekovima za koje je poznato da uzrokuju disbalans elektrolita ili da povećavaju QT interval.

Prijavljeni su lažno pozitivni rezultati pri enzimskim imunitestovima na metadon i tricikličke antidepresive u pacijenata koji su uzimali kvetiapin. Preporučuje se potvrda upitnih rezultata imunitestova primjenom prikladne kromatografske tehnike.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Prvi trimestar

Umjerena količina objavljenih podataka o ekspaniranim trudnoćama (tj. između 300 i 1.000 ishoda trudnoća), uključujući i pojedinačne prijave i neka opservacijska ispitivanja, ne ukazuju na povećan rizik od malformacija uzrokovanih liječenjem. Međutim, na temelju dostupnih podataka, ne može se donijeti konačan zaključak. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Stoga, u toku trudnoće kvetiapin bi trebalo primijeniti samo ukoliko koristi liječenja opravdavaju moguće rizike.

Treći trimestar

U novorođenčadi izložene antipsihoticima (uključujući i kvetiapin) tokom trećeg trimestra trudnoće, postoji rizik od neželjenih djelovanja, uključujući i ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja, koji mogu varirati u težini i trajanju nakon rođenja. Prijavljeni su: agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distress ili poremećaj hranjenja. Shodno tome, novorođenčad treba pomno pratiti.

Dojenje

Na temelju vrlo ograničenih podataka iz objavljenih izvještaja o izlučivanju kvetiapina u humano majčino mlijeko, čini se da je izlučivanje kvetiapina pri terapijskim dozama nekonzistentno. Zbog nedostatka uvjerljivih podataka, odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili terapija KVEPINOM mora se donijeti uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i koristi liječenja za majku.

Plodnost

Efekti kvetiapina na plodnost ljudi nisu ocjenjivani. U štakora su primijećeni efekti povezani s povećanim nivoima prolaktina, mada oni nisu direktno relevantni za ljude (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

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

S obzirom na primarne efekte kvetiapina na centralni nervni sistem, kvetiapin može ometati aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu budnost. Stoga, pacijente treba savjetovati da ne upravljaju vozilima ili rade na mašinama, dok ne spoznaju sopstvenu osjetljivost u odnosu na ovo.

4.8. Neželjena djelovanja

Najčešće prijavljena neželjena djelovanja vezana uz primjenu kvetiapina ($\geq 10\%$) su: somnolencija, omaglica, glavobolja, suha usta, simptomi ustezanja (kod prekida primjene lijeka), elevacije serumskih nivoa triglicerida, elevacije ukupnog holesterola (pretežno LDL holesterol), smanjenja HDL holesterola, povećanje tjelesne težine, smanjen hemoglobin i ekstrapiramidalni simptomi.

Incidence neželjenih djelovanja povezanih s terapijom kvetiapienom navedena je u sljedećoj tabeli (Tabela 1), u skladu s formatom kojeg je 1995. godine preporučila radna grupa *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995)*.

Tabela 1: Neželjena djelovanja povezana s terapijom kvetiapienom

Učestalost javljanja neželjenih događaja klasificirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), vrlo rijetko ($< 1/10.000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Organski sistem | Vrlo često | Često | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato |
|--|----------------------------------|--|--|-------------------------------|---|-----------|
| <i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i> | smanjen hemoglobin ²² | leukopenija ^{1,28} , smanjen broj neutrofila, povećani eozinofili ²⁷ | neutropenija ¹ , trombocitopenija, anemija, smanjen broj trombocita ¹³ | agranulocit oza ²⁶ | | |
| <i>Poremećaji imunološkog sistema</i> | | | preosjetljivost (uključujući alergijske kožne reakcije) | | anafilaktička reakcija ⁵ | |
| <i>Endokrini poremećaji</i> | | hiperprolaktin mija ¹⁵ , smanjenja ukupnog T ₄ ²⁴ , smanjenja | smanjenja slobodnog T ₃ ²⁴ , hipotireoza ²¹ | | neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona | |

| | | | | | | |
|--|--|---|--|--|--|-------------------------------|
| | | slobodnog T ₄ ²⁴ , smanjenja ukupnog T ₃ ²⁴ , povećanja TSH ²⁴ | | | | |
| <i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i> | elevacije serumskih nivoa triglicerida ^{10,30} elevacije ukupnog holesterola (pretežno LDL holesterol) ^{11,30} smanjenja HDL holesterola ^{17,30} povećanje tjelesne težine ^{8,30} | pojačan apetit, povećana glukoza u krvi do hiperglikemij skih nivoa ^{6,30} | hiponatrijemija ¹⁹ , šećerna bolest ^{1,5} egzacerbacija već postojeće šećerne bolesti | metabolički sindrom ²⁹ | | |
| <i>Psihijatrijski poremećaji</i> | | neuobičajeni snovi i noćne more, suicidalna ideacija i suicidalno ponašanje ²⁰ | | somnambulizam i srodne reakcije, poput govora u snu i poremećaja prehrane povezanog sa spavanjem | | |
| <i>Poremećaji nervnog sistema</i> | omaglica ^{4,16} , somnolencija ^{2,16} , glavobolja, ekstrapiramidalni simptomi ^{1,21} | dizartrija | napad ¹ , sindrom nemirnih nogu, tardivna diskineza ^{1,5} sinkopa ^{4,16} stanje konfuzije | | | |
| <i>Srčani poremećaji</i> | | tahikardija ⁴ , palpitacije ²³ | QT prolongacija ^{1,12,18} bradikardija ³² | | | kardiomiopatija i miokarditis |
| <i>Poremećaji oka</i> | | zamagljen vid | | | | |

| | | | | | | |
|---|-----------|---|---|---|---|---|
| <i>Vaskularni poremećaji</i> | | ortostatska hipotenzija ^{4,16} | | venska tromboembolija ¹ | | moždani udar ³³ |
| <i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i> | | dispneja ²³ | rinitis | | | |
| <i>Poremećaji probavnog sistema</i> | suha usta | konstipacija, dispepsija, povraćanje ²⁵ | disfagija ⁷ | pankreatitis ¹ , opstrukcija crijeva/ileus | | |
| <i>Poremećaji jetre i žuči</i> | | elevacije serumske alanin aminotransferaze (ALT) ³ , elevacije nivoa gama-GT ³ | elevacije serumske aspartat aminotransferaze (AST) ³ | žutica ⁵ , hepatitis | | |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> | | | | | angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵ | toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP), osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), kožni vaskulitis |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i> | | | | | rabdomioliza | |
| <i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i> | | | urinarna retencija | | | |

| | | | | | | |
|--|---|---|-----------------------|--|--|--|
| <i>Trudnoća, puerperij i perinatalna stanja</i> | | | | | | neonatalni sindrom ustezanja povezan s lijekom ³¹ |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i> | | | seksualna disfunkcija | prijapizam, galaktoreja, oticanje dojki, menstrualni poremećaj | | |
| <i>Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene</i> | simptomi ustezanja (kod prekida primjene lijeka) ^{1,9} | blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija | | neuroleptički maligni sindrom ¹ , hipotermija | | |
| <i>Pretrage</i> | | | | elevacije kreatin fosfokinaze u krvi ¹⁴ | | |

1. Vidjeti dio 4.4.
2. Somnolencija se može dogoditi, obično tokom prve dvije sedmice liječenja, a ona obično prolazi u nastavka primjene kvetiapina.
3. Asimptomatske elevacije (pomaci s normalnih vrijednosti na >3 x ULN u bilo kojem trenutku) serumskih transaminaza (ALT, AST) ili gama-GT, primijećene su u nekih pacijenata koji su primjenjivali kvetiapin. Te su elevacije obično bile reverzibilne u nastavku liječenja kvetiapienom.
4. Kao što je slučaj i s ostalim antipsihoticima koji blokiraju aktivnost alfa1 adrenergičnih receptora, kvetiapin često može izazvati ortostatsku hipotenziju, povezanu s omaglicom, tahikardijom, a nekih pacijenata sa sinkopom, posebno tokom inicijalnog perioda titracije doze (vidjeti dio 4.4.).
5. Proračun učestalosti ovih neželjenih djelovanja temeljen je samo na podacima iz perioda nakon stavljanja lijeka u promet.
6. Barem jednom izmjerena vrijednost glukoze u krvi natašte ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L), ili barem jednom izmjerena vrijednost glukoze u krvi nakon jela ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L).
7. Povećanje stope disfagije uz kvetiapin u odnosu na placebo, primijećeno je samo u kliničkim ispitivanjima bipolarnе depresije.
8. Temeljeno na >7% povećanju tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost. Pojavljuje se pretežno u odraslih u prvim sedmicama liječenja.
9. U akutnim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su procjenjivala simptome koji nastaju nakon prekidanja monoterapije kvetiapienom, najčešće su opaženi sljedeći simptomi ustezanja: nesanica, mučnina, glavobolja, proljev, povraćanje, omaglica i razdražljivost. Incidenca ovih reakcija bila je značajno smanjena sedmicu dana nakon prestanka primjene lijeka.
10. Barem jednom izmjerena vrijednost triglicerida ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pacijenti u dobi od ≥ 18 godina) ili ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pacijenti u dobi od <18 godina).
11. Barem jednom izmjerena vrijednost holesterola ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (pacijenti u dobi od ≥ 18 godina) ili ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (pacijenti u dobi <18 godina). Povećanje LDL holesterola od ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) uočeno je vrlo često. Srednja vrijednost promjene među pacijentima koji su imali ovo povećanje iznosila je 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
12. Vidjeti tekst ispod.
13. Barem jednom nalaz trombocita $\leq 100 \times 10^9/L$.

14. Temeljem prijave štetnih događaja u kliničkim ispitivanjima, povećanje kreatin fosfokinaze u krvi nije povezano s neuroleptičkim malignim sindromom.
15. Nivoi prolaktina (pacijenti u dobi od >18 godina): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) muškarci; >30 µg/L (>1304,34 pmol/L) žene, u bilo kojem trenutku.
16. Može dovesti do padova.
17. HDL holesterol u bilo kojem trenutku: <40 mg/dL (1,025 mmol/L) muškarci; <50 mg/dL (1,282 mmol/L) žene.
18. Incidenca pacijenata koji imaju QTc pomak sa <450 milisekundi na ≥450 milisekundi, s povećanjem od ≥30 milisekundi. U placebo kontroliranim ispitivanjima s kvetiapiinom, srednja vrijednost promjene i incidenca pacijenta koji imaju pomak do klinički značajnog nivoa, slični su između kvetiapina i placeba.
19. Barem jednom izmjeren pomak sa >132 mmol/L na ≤132 mmol/L.
20. Slučajevi suicidalne ideacije i suicidalnih ponašanja prijavljivani su za vrijeme terapije kvetiapiinom ili neposredno nakon prestanka liječenja (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).
21. Vidjeti dio 5.1.
22. Barem jednom izmjeren hemoglobin smanjen na ≤13 g/dL (8.07 mmol/L) za muškarce, te na ≤12 g/dL (7.45 mmol/L) za žene, pojavio se u 11% pacijenata liječenih kvetiapiinom u svim studijama, uključujući i produžetke otvorenog tipa. U ovih pacijenata, srednje maksimalno smanjenje hemoglobina u bilo kojem trenutku iznosilo je -1.50 g/dL.
23. Ovi prijavljeni slučajevi često su se događali uz prisutnu tahikardiju, omaglicu, ortostatsku hipotenziju, i/ili već postojeću srčanu/respiratornu bolest.
24. Temeljem pomaka s normalne početne vrijednosti na potencijalno klinički važnu vrijednost, u bilo kojem trenutku, u svim ispitivanjima. Pomaci u ukupnom T₄, slobodnom T₄, ukupnom T₃ i slobodnom T₃, definirani su kao <0,8 x LLN (pmol/L), a pomak u TSH definiran je kao >5 mIU/L, u bilo kojem trenutku.
25. Temeljem povećane stope povraćanja u starijih pacijenata (≥65 godina).
26. Temeljem pomaka u neutrofilima s > = 1,5 x 10⁹/L na početku liječenja, na <0,5 x 10⁹/L u bilo kojem trenutku za vrijeme liječenja, kao i temeljem pacijenata s teškom neutropenijom (<0.5 x 10⁹/L) i infekcijom tokom svih kliničkih ispitivanja kvetiapina (vidjeti dio 4.4.).
27. Temeljem pomaka s normalne početne vrijednosti na potencijalno klinički važnu vrijednost, u bilo kojem trenutku, u svim ispitivanjima. Pomaci u eozinofilima definirani su kao >1 x 10⁹ ćelija/L, u bilo kojem trenutku.
28. Temeljem pomaka s normalne početne vrijednosti na potencijalno klinički važnu vrijednost, u bilo kojem trenutku, u svim ispitivanjima. Pomaci u leukocitima definirani su kao ≤3 x 10⁹ ćelija/L, u bilo kojem trenutku.
29. Temeljem prijave štetnih događaja metaboličkog sindroma iz svih kliničkih ispitivanja s kvetiapiinom.
30. Tokom kliničkih studija u nekih pacijenata 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 neposredno nakon početka liječenja i može biti udružena s hipotenzijom i/ili sinkopom. Učestalost se temelji na prijavama neželjenih događaja bradikardije i srodnih događaja, u svim kliničkim ispitivanjima s kvetiapiinom.
33. Temeljem jedne retrospektivne, nerandomizirane epidemiološke studije.

Uz primjenu neuroleptika prijavljivani su slučajevi QT prolongacije, ventrikularne aritmije, iznenadne neobjašnjive smrti, srčanog zastoja i *torsades de pointes*, a smatraju se efektima klase lijekova.

U povezanosti sa liječenjem kvetiapiinom prijavljene su teške kožne neželjene reakcije (SCARs), uključujući i Stevens-Johnsonovog sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), te reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS).

Pedijatrijska populacija

Neželjena djelovanja jednaka onim iznad opisanim za odrasle, potrebno je uzeti u obzir za djecu i adolescente. U sljedećoj tabeli sumirana su neželjena djelovanja koja su se u djece i adolescenata (u dobi

od 10-17 godina) javljala s većom učestalošću nego u odraslih ili neželjena djelovanja koja nisu prepoznata u odraslih.

Tabela 2: Neželjena djelovanja u djece i adolescenata povezana s terapijom kvetiapiinom, koja se javljaju s većom učestalošću nego u odraslih, ili koja nisu prepoznata u odrasloj populaciji

Učestalost neželjenih događaja klasificirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), vrlo rijetko ($< 1/10.000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Organski sistem | Vrlo često | Često |
|--|---|-----------------------------|
| <i>Endokrini poremećaji</i> | elevacije prolaktina ¹ | |
| <i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i> | pojačan apetit | |
| <i>Poremećaji nervnog sistema</i> | ekstrapiramidalni simptomi ^{3,4} | sinkopa |
| <i>Vaskularni poremećaji</i> | povećanja krvnog pritiska ² | |
| <i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i> | | rinitis |
| <i>Poremećaji probavnog sistema</i> | povraćanje | |
| <i>Opći poremećaji i stanja na mjestu primjene</i> | | razdražljivost ³ |

1. Nivoi prolaktina (pacijenti <18 godina) u bilo kojem trenutku: >20 µg/L (>869,56 pmol/L) muškarci; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) žene. Manje od 1% pacijenata imalo je povećanje nivoa prolaktina >100 µg/L.
2. Temeljem pomaka iznad klinički značajnog praga (preuzeto iz *National Institutes of Health criteria*) ili povećanja od >20 mmHg za sistolički ili >10 mmHg za dijastolički krvni pritisak, u bilo kojem trenutku tokom dva akutna (3-6 sedmica), placebo kontrolirana klinička ispitivanja djece i adolescenata.
3. Napomena: učestalost je u skladu s onom primijećenom u odraslih, ali u djece i adolescenata može biti povezana s drugačijim kliničkim implikacijama, pri poređenju s odraslim.
4. Vidjeti dio 5.1.

Prijavlivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti

ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Općenito, prijavljeni znaci i simptomi bili su rezultat prenatrženih, poznatih farmakoloških efekata aktivne supstance, tj. omamljenost i sedacija, tahikardija, hipotenzija i antiholinergički efekti.

Predoziranje može dovesti do QT prolongacije, napada, *status epilepticus*-a, rabdomiolize, respiratorne depresije, urinarne retencije, konfuzije, delirija i/ili agitacije, kome i smrti. Pacijenti s već postojećom teškom kardiovaskularnom bolešću mogu biti pod povećanim rizikom od učinaka predoziranja (vidjeti dio 4.4., Ortostatska hipotenzija).

Tretman predoziranja

Nema specifičnog antidota za kvetiapin. U slučajevima teških znakova, treba razmotriti mogućnost involviranosti više lijekova, te se preporučuju procedure intenzivne njege, uključujući i uspostavljanje i održavanje prohodnosti dišnih putova, osiguranje adekvatne oksigenacije i ventilacije, te praćenje i suport kardiovaskularnom sistemu.

Na temelju objavljene literature, pacijenti s delirijem i agitacijom, koji imaju evidentan antiholinergički sindrom, mogu biti liječeni fizostigminom, u dozi od 1-2 mg (uz kontinuirano praćenje EKG-a). To se ne preporučuje kao standardno liječenje, zbog potencijalnog negativnog učinka fizostigmina na srčanu provodljivost. Fizostigmin se može primjenjivati ukoliko nema EKG aberacija. Fizostigmin se ne smije primijeniti u slučaju disritmija, bilo kojeg stepena srčanog bloka ili QRS-proširenja.

Premda prevencija apsorpcije u slučaju predoziranja nije ispitivana, ispiranje želuca može biti indicirano kod teških trovanja, a trebalo bi ga provesti unutar prvog sata od ingestije, ukoliko je to moguće. Potrebno je razmotriti i primjenu aktivnog ugljena.

U slučajevima predoziranja kvetiapiinom, refraktornu hipotenziju potrebno je liječiti prikladnim mjerama, kao što su primjena intravenskih tečnosti i/ili simpatomimetika. Adrenalin i dopamin trebalo bi izbjegavati, budući da beta stimulacija može pogoršati hipotenziju u uvjetima alfa blokade uzrokovane kvetiapiinom.

Pažljiv medicinski nadzor i praćenje treba nastaviti sve dok se pacijent ne oporavi.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antipsihotici; Diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini.
ATC kod: N05AH04.

Mehanizam djelovanja

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin i njegov aktivni metabolit u ljudskoj plazmi, norkvetiapin, djeluju na široki raspon neurotransmiterskih receptora. Kvetiapin i norkvetiapin pokazuju afinitet za moždane serotonininske (5HT₂) receptore i dopaminske D₁ i D₂ receptore. Vjeruje se da upravo ta kombinacija antagonizma između receptora, s većom selektivnošću prema 5HT₂ naspram D₂ receptora, pridonosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i malom podložnošću za ekstrapiramidalna neželjena djelovanja kvetiapina, pri poređenju s tipičnim antipsihoticima. Kvetiapin i norkvetiapin nemaju nikakav primjetan afinitet za receptore benzodiazepina, ali imaju visok afinitet za histaminergičke i adrenergičke alfa₁ receptore i umjeren afinitet za adrenergičke alfa₂ receptore. Kvetiapin također ima nizak ili nikakav afinitet

za muskarinske receptore, dok norkvetiapin ima umjeren do visok afinitet za nekoliko muskarinskih receptora, čime se mogu objasniti antiholinergički (muskarinski) efekti. Moguće je da inhibicija noradrenalinskog prijenosnika i djelomična agonistička aktivnost norkvetiapina na mjestima 5HT_{1A} receptora, pridonosi terapijskoj djelotvornosti kvetiapina kao antidepresiva.

Farmakodinamički efekti

Kvetiapin je aktivan pri testovima za antipsihotičku aktivnost, poput uvjetovanog izbjegavanja. Također, on blokira aktivnost dopaminskih agonista, mjereno kroz ponašanje ili elektrofiziološki, te povisuje koncentracije dopaminskog metabolita, neurohemijskog pokazatelja blokade D₂ receptora.

U pretkliničkim testovima prediktivnim u odnosu na ekstrapiramidalne simptome (EPS), kvetiapin se razlikuje od tipičnih antipsihotika i ima atipičan profil. Nakon hronične primjene, kvetiapin ne dovodi do preosjetljivosti dopaminskih D₂ receptora. Kvetiapin izaziva samo slabu katalepsiju pri dozama koje učinkovito blokiraju dopaminske D₂ receptore. Nakon hronične primjene, izazivanjem blokade depolarizacije mezolimbickih, ali ne i nigrostrijatalnih neurona koji sadrže dopamin, kvetiapin pokazuje selektivnost prema limbickom sistemu. Nakon akutne i hronične primjene, pokazalo se da je minimalna odgovornost kvetiapina za distoniju kod haloperidolom senzibiliziranih ili lijeku neizloženih *Cebus* majmuna (vidjeti dio 4.8).

Klinička efikasnost:

Šizofrenija

U tri placebom kontrolisana klinička ispitivanja pacijenata sa šizofrenijom, koji su primjenjivali različite doze kvetiapina, nije postojala razlika u incidenci EPS-a ili istovremenoj primjeni antiholinergika, između grupa pacijenata koji su primali kvetiapin ili placebo. U placebom kontroliranom ispitivanju s fiksnim dozama kvetiapina (u rasponu od 75 do 750 mg na dan), nije dokazano povećanje u odnosu na EPS-e ili primjenu istovremenih antiholinergika. U slijepim kliničkim ispitivanjima, nije potvrđena dugoročna efikasnost kvetiapina, u obliku tableta s trenutnim oslobađanjem, u prevenciji relapsa šizofrenije. U otvorenim ispitivanjima pacijenata sa šizofrenijom, koji su pokazali inicijalni terapijski odgovor, kvetiapin je bio efikasan u održavanju kliničkog poboljšanja tokom kontinuiranog liječenja, što sugerira dugoročnu efikasnost.

Bipolarni poremećaj

U četiri placebom kontrolirana klinička ispitivanja koja su procjenjivala doze kvetiapina do 800 mg na dan, u liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda (dva ispitivanja s monoterapijom, a dva kao kombinirana terapija s litijem, odnosno s divalproeksom), nije bilo razlika u incidenci EPS-a ili istovremenoj primjeni antiholinergika između grupa koje su primale kvetiapin i grupa koje su primale placebo.

U dva monoterapijska istraživanja, kvetiapin je pokazao superiornu efikasnost u odnosu na placebo u smanjenju maničnih simptoma u trećoj i dvanaestoj sedmici ispitivanog liječenja umjerenih do teških maničnih epizoda. Ne postoje podaci iz dugoročnih ispitivanja koji pokazuju efikasnost kvetiapina u sprečavanju sljedećih maničnih ili depresivnih epizoda. Ograničeni su podaci o djelovanju kvetiapina u kombinaciji s divalproeksom ili litijem kod akutnih, umjerenih do teških maničnih epizoda u trećoj i šestoj sedmici liječenja, mada se kombinirano liječenje dobro podnosilo. Podaci pokazuju aditivni efekt u trećoj sedmici. Jedno drugo istraživanje nije pokazalo aditivni efekt u šestoj sedmici.

Prosječna medijan doza kvetiapina u posljednjoj sedmici primjene lijeka u pacijenata koji su odgovarali na liječenje, iznosila je otprilike 600 mg/dan, a otprilike 85% pacijenata koji su odgovarali na liječenje primjenjivali su doze u rasponu od 400 do 800 mg/dan.

U četiri klinička ispitivanja s trajanjem od 8 sedmica, u pacijenata s umjerenim do teškim depresivnim epizodama pri bipolarnom poremećaju tipa I ili bipolarnom poremećaju tipa II, kvetiapin tablete s trenutnim oslobađanjem jačine 300 mg i 600 mg, pokazale su značajnu superiornost u odnosu na placebo u

relevantnim mjerama ishoda: srednjoj vrijednosti poboljšanja u odnosu na MADRS (MADRS; od engl. *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*) i u odgovoru definiranom kao najmanje 50%-no poboljšanje u ukupnom MADRS zbiru bodova u odnosu na početni rezultat. Nije bilo razlike u veličini efekta između pacijenata koji su primali 300 mg kvetiapina s trenutnim oslobađanjem, pri poređenju s onima koji su primali dozu od 600 mg.

U fazi nastavka ova dva ispitivanja, pokazano je da je dugoročno liječenje pacijenata koji su odgovarali na primjenu kvetiapina u dozi od 300 ili 600 mg (tablete s trenutnim oslobađanjem), bilo efikasno u odnosu na simptome depresije, ali ne i simptome manije.

Provedena su dva ispitivanja pacijenata s maničnim, depresivnim ili mješovitim epizodama raspoloženja, u kojima je procjenjivan kvetiapin u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja u svrhu sprečavanja ponovne pojave epizoda bolesti. Kombinacija s kvetiapienom pokazala se superiornom u odnosu na monoterapiju sa stabilizatorima raspoloženja, u odnosu na povećanje vremena do ponovne pojave bilo kojeg događaja povezanog s raspoloženjem (maničnim, mješovitim ili depresivnim). Kvetiapin je primjenjivan kao kombinirana terapija s litijem ili valproatom, dva puta na dan, s ukupnom dozom od 400 mg do 800 mg dnevno.

U šestosedmičnom randomiziranom ispitivanju odraslih pacijenata s akutnom manijom, u kojem je uspoređivana primjena litija i kvetiapina u obliku tableta s produženim oslobađanjem, naspram placebo i kvetiapina u obliku tableta s produženim oslobađanjem, razlika u srednjem poboljšanju na YMRS skali (eng. *Young Mania Rating Scale*) između grupe kojoj je dodavan litij i grupe kojoj je dodavan placebo, iznosila je 2,8 bodova, a razlika u procentu pacijenata koji su odgovorili na liječenje (što je definirano kao 50%-no poboljšanje na YMRS skali), iznosila je 11% (79% u grupi kojoj je dodavan litij, naspram 68% u grupi kojoj je dodavan placebo).

U jednom dugoročnom ispitivanju (do dvije godine liječenja) pacijenata s maničnim, depresivnim ili mješovitim epizodama raspoloženja, u kojem je evaluirano sprečavanje ponovne pojave epizoda, kvetiapin je bio superioran u odnosu na placebo u povećanju vremena do ponovne pojave bilo kojeg događaja povezanog s raspoloženjem (maničnim, mješovitim ili depresivnim), u pacijenata s bipolarnim poremećajem tipa I. Broj pacijenata s događajem povezanim s raspoloženjem iznosio je 91 (22,5%) u kvetiapin grupi, 208 (51,5%) u placebo grupi, te 95 (26,1%) u grupi pacijenata liječenih litijem. Kada se u pacijenata koji su odgovarali na primjenu kvetiapina, uspoređivao nastavak liječenja kvetiapienom s prelaskom na liječenje litijem, rezultati su pokazali kako se čini da prelazak na liječenje litijem nije povezan s povećanjem vremena do ponovne pojave događaja u vezi s raspoloženjem.

Klinička ispitivanja su pokazala da je kvetiapin efikasan u liječenju šizofrenije i manije kada se daje dva puta na dan, iako on ima farmakokinetički poluživot od oko 7 sati. Ovo dodatno podupiru i podaci iz ispitivanja u kojima je korištena pozitronska emisija tomografija (PET), koji su ustanovili da kvetiapin ostaje vezan za 5HT₂ receptore i D₂ receptore i do 12 sati. Sigurnost i efikasnost doza većih od 800 mg/dan nisu ispitivane.

Klinička sigurnost

U kratkoročnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima šizofrenije i bipolarnu manije, zbirna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je slična placebo (šizofrenija: 7,8% za kvetiapin i 8,0% za placebo; bipolarna manija: 11,2% za kvetiapin i 11,4% za placebo). U kratkoročnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima velikog depresivnog poremećaja i bipolarnu depresije, više stope ekstrapiramidalnih simptoma uočene su u pacijenata liječenih kvetiapienom, nego u pacijenata liječenih placebo. U kratkoročnim, placebom kontroliranim ispitivanjima bipolarnu depresije, zbirna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je 8,9% za kvetiapin, a 3,8% za placebo. U kratkoročnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima velikog depresivnog poremećaja uz primjenu monoterapije, zbirna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je 5,4% za kvetiapin s produženim oslobađanjem, a 3,2% za placebo. U kratkoročnim, placebom kontroliranim monoterapijskim kliničkim ispitivanjima starijih pacijenata s velikim depresivnim poremećajem, zbirna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je 9,0% za kvetiapin s produženim oslobađanjem, a 2,3% za placebo. U bipolarnu depresiji i velikom depresivnom

poremećaju, incidenca pojedinih neželjenih događaja (npr. akatizija, ekstrapiramidalni poremećaj, tremor, diskinezija, distonija, nemir, nevoljne mišićne kontrakcije, psihomotorna hiperaktivnost i mišićna rigidnost) nije prelazila 4% niti u jednoj terapijskoj grupi.

U kratkoročnim, placebo kontroliranim ispitivanjima s fiksnim dozama (50 mg/dan do 800 mg/dan), u trajanju od 3 do 8 sedmica, srednji porast tjelesne težine u pacijenata liječenih kvetiapiinom bio je u rasponu od 0,8 kg za dnevnu dozu od 50 mg, do 1,4 kg za dnevnu dozu od 600 mg (s nižim porastom za dnevnu dozu od 800 mg), pri poređenju s 0.2 kg u pacijenata koji su primali placebo. Procent pacijenata liječenih kvetiapiinom s porastom tjelesne težine $\geq 7\%$, bio je u rasponu od 5,3% za dnevnu dozu od 50 mg, do 15,5% za dnevnu dozu od 400 mg (s nižim porastom za dnevne doze od 600 i 800 mg), pri poređenju s 3,7% za pacijente koji su primali placebo.

Randomizirano ispitivanje u trajanju od 6 sedmica, u kojem je uspoređivana primjena litija i kvetiapina s produženim oslobađanjem naspram placeba i kvetiapina s produženim oslobađanjem, u odraslih pacijenata s akutnom manijom, pokazalo je da kombinacija kvetiapina s produženim oslobađanjem i litija dovodi više neželjenih događaja (63%, naspram 48% kod primjene kvetiapina s produženim oslobađanjem u kombinaciji s placebo). Rezultati sigurnosti primjene pokazali su veću incidencu ekstrapiramidalnih simptoma, prijavljenih u 16,8% pacijenata iz grupe kojoj je dodavan litij, te u 6,6% pacijenta iz grupe kojoj je dodavan placebo. Ovi simptomi većinom su se sastojali od tremora, prijavljenog u 15,6% pacijenta iz grupe kojoj je dodavan litij, te u 4,9% pacijenata iz grupe kojoj je dodavan placebo. Incidenca somnolencije bila je veća u grupi pacijenata koji su primali kvetiapin s produženim oslobađanjem i litij (12,7%), nego u grupi pacijenata koji su primali kvetiapin s produženim oslobađanjem i placebo (5,5%). Osim toga, veći procent pacijenata iz grupe kojoj je dodavan litij (8,0%) imao je na kraju liječenja porast tjelesne težine ($\geq 7\%$), pri poređenju s pacijentima iz grupe kojoj je dodavan placebo (4,7%).

Dugoročnija ispitivanja prevencije relapsa imala su period otvorenog tipa (u rasponu od 4 do 36 sedmica) tokom kojeg su pacijenti liječeni kvetiapiinom, a nakon toga je slijedio randomizirani period ustezanja tokom kojeg su pacijenti randomizirani za kvetiapin ili za placebo. U pacijenata koji su randomizirani za kvetiapin, srednji porast tjelesne težine tokom perioda otvorenog tipa bio je 2,56 kg, a do 48. sedmice randomiziranog perioda srednji porast tjelesne težine iznosio je 3,22 kg, pri poređenju s početnim vrijednostima perioda otvorenog tipa. U pacijenata koji su randomizirani za placebo, srednji porast tjelesne težine tokom perioda otvorenog tipa bio je 2,39 kg, a do 48. sedmice randomiziranog perioda srednji porast tjelesne težine iznosio je 0,89 kg, pri poređenju s početnim vrijednostima perioda otvorenog tipa.

U placebo kontroliranim ispitivanjima starijih pacijenata s psihozom povezanom s demencijom, incidenca cerebrovaskularnih neželjenih događaja na 100 pacijent-godina, nije bila viša u pacijenata liječenih kvetiapiinom nego u pacijenata liječenih placebo.

U svim kratkoročnim, placebo kontroliranim, monoterapijskim kliničkim ispitivanjima pacijenata s početnim brojem neutrofila od $\geq 1,5 \times 10^9/L$, incidenca najmanje jedne pojave pomaka na broj neutrofila od $< 1,5 \times 10^9/L$, iznosila je 1,9% u pacijenata liječenih kvetiapiinom, pri poređenju s 1,5% u pacijenata liječenih placebo. Incidenca pomaka na $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ bila je ista (0,2%) u pacijenata liječenih kvetiapiinom, kao i u pacijenata liječenih placebo. U svim kliničkim ispitivanjima (placebo kontrolirana, otvorena, s aktivnim komparatorom) pacijenata s početnim brojem neutrofila od $\geq 1,5 \times 10^9/L$, incidenca najmanje jedne pojave pomaka na broj neutrofila od $< 1,5 \times 10^9/L$ iznosila je 2,9%, dok je incidenca najmanje jedne pojave pomaka na broj neutrofila od $< 0,5 \times 10^9/L$ iznosila 0,21%, u pacijenata liječenih kvetiapiinom.

Liječenje kvetiapiinom bilo je povezano je s dozno-zavisnim smanjenjima nivoa hormona štitne žlijezde. Incidence pomaka u TSH iznosile su 3,2% za kvetiapin, a 2,7% za placebo. Incidenca recipročnih, potencijalno klinički značajnih pomaka za T_3 ili T_4 i TSH u ovim ispitivanjima bila je rijetka, a zapažene promjene u nivoima hormona štitne žlijezde nisu bile povezane s klinički simptomatskim hipotireoidizmom.

Smanjenje ukupnog i slobodnog T_4 bilo je maksimalno unutar prvih šest sedmica liječenja kvetiapiinom, bez daljnjeg smanjenja tokom dugoročnog liječenja. U oko 2/3 slučajeva, prestanak liječenja kvetiapiinom bio je povezan s reverzijom efekata na ukupni i slobodni T_4 , bez obzira na dužinu liječenja.

Katarakte/zamućenja leće

U kliničkom ispitivanju u kojem je procjenjivan kataraktogeni potencijal kvetiapina (200-800 mg/dan) u odnosu na risperidon (2-8 mg/dan) u pacijenata sa šizofrenijom ili šizoafektivnim poremećajem, procent pacijenta s povećanim stepenom замуćenja leće nije bio viši s kvetiapienom (4%), pri poređenju s risperidonom (10%), u pacijenata s barem 21-dnim mjesecom izloženosti.

Pedijatrijska populacija

Klinička efikasnost

Provedeno je trosedmično placebo kontrolirano ispitivanje efikasnosti i sigurnosti kvetiapina u liječenju manije (n=284 pacijenata iz SAD-a, u dobi od 10-17 godina). Otprilike 45% populacije pacijenata imalo je dodatnu dijagnozu ADHD-a. Dodatno je provedeno šestosedmično placebo kontrolirano ispitivanje liječenja šizofrenije (n=222 pacijenata, u dobi od 13-17 godina). Iz oba ispitivanja isključeni su pacijenti s poznatim nedostatkom odgovora na kvetiapin. Liječenje kvetiapienom započeto je s dozom od 50 mg/dan, drugog dana doza je povećana na 100 mg/dan, te je dalje titrirana do ciljne doze (manija 400-600 mg/dan; šizofrenija 400-800 mg/dan), primjenom povećanja od po 100 mg/dan, davanih dva ili tri puta na dan.

U ispitivanju manije, razlika u LS (LS; od engl. *Least Squares*) srednjoj vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost ukupnog YMRS (YMRS; od engl. *Young Mania Rating Scale*) zbira bodova (aktivna supstanca minus placebo), bila je -5,21 za kvetiapin 400/dan, a -6,56 za kvetiapin 600/dan. Stope respondera (YMRS poboljšanje $\geq 50\%$) iznosile su 64% za kvetiapin 400 mg/dan, 58% za kvetiapin 600 mg/dan, a 37% za placebo.

U ispitivanju šizofrenije, razlika u LS srednjoj vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost ukupnog PANSS (PANSS; od engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*) zbira bodova (aktivna supstanca minus placebo), iznosila je -8,16 za kvetiapin 400 mg/dan, a -9,29 za kvetiapin 800 mg/dan. Ni režim s niskom dozom (400 mg/dan), niti s visokom dozom (800 mg/dan) kvetiapina, nisu bili superiorniji u odnosu na placebo, uzimajući u obzir procent pacijenata u kojih je ostvaren odgovor na liječenje, definiran kao $\geq 30\%$ -tno smanjenje u odnosu na početnu vrijednost ukupnog PANSS zbira bodova. I u pacijenata s manijom i sa šizofrenijom, više doze rezultirale su brojčano nižim stopama odgovora.

U trećem kratkoročnom, placebo kontroliranom ispitivanju monoterapije kvetiapienom s produženim oslobađanjem, u djece i adolescenata (u dobi od 10-17 godina) s bipolarnom depresijom, nije dokazana efikasnost.

Nisu dostupni podaci o održavanju učinka ili sprečavanju ponovnih pojava epizoda bolesti u ovoj dobnoj grupi.

Klinička sigurnost

U prethodno opisanim kratkoročnim pedijatrijskim ispitivanjima kvetiapina, stope ekstrapiramidalnih simptoma u aktivno liječenim grupama pacijenata, u odnosu na grupe pacijenata liječene placebo, bile su sljedeće: 12,9% naspram 5,3% u ispitivanju šizofrenije; 3,6% naspram 1,1% u ispitivanju bipolarnе manije; 1,1% naspram 0% u ispitivanju bipolarnе depresije. Stope porasta tjelesne težine za $\geq 7\%$ u odnosu na početnu vrijednost tjelesne težine u aktivno liječenim grupama pacijenata, naspram grupa pacijenata liječene placebo, bile su sljedeće: 17% naspram 2,5% u ispitivanjima šizofrenije i bipolarnе manije, te 13,7% naspram 6,8% u ispitivanju bipolarnе depresije. Stope događaja povezanih sa samoubistvom u aktivno liječenim grupama pacijenata, u odnosu na grupe pacijenata liječene placebo, bile su sljedeće: 1,4% naspram 1,3% u ispitivanju šizofrenije; 1,0% naspram 0% u ispitivanju bipolarnе manije; 1,1% naspram 0% u ispitivanju bipolarnе depresije. Tokom produžene faze praćenja nakon završetka faze liječenja u ispitivanju bipolarnе depresije, zabilježena su dva dodatna događaja povezana sa samoubistvom u dva pacijenata, od kojih je jedan u vrijeme događaja bio liječen kvetiapienom.

Dugoročna sigurnost

U otvorenom produžetku akutnih ispitivanja (n=380 pacijenata) u trajanju od 26 sedmica, s fleksibilnim doziranjem kvetiapina u rasponu od 400-800 mg/dan, dobiveni su dodatni sigurnosni podaci. Povećanja krvnog pritiska prijavljivana su u djece i adolescenata, a povećan apetit, ekstrapiramidalni simptomi i elevacije serumskog prolaktina prijavljivani su s većom učestalošću u djece i adolescenata nego u odraslih pacijenta (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). S obzirom na porast tjelesne težine, kada se podese za normalan rast kroz duži period, kao mjera klinički značajne promjene korišteno je povećanje od najmanje 0,5 standardne devijacije od početne vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI); taj kriterij zadovoljilo je 18,3% pacijenta liječenih kvetiapienom tokom najmanje 26 sedmica.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Kvetiapin se nakon oralne primjene dobro apsorbira i opsežno metabolizira. Primjena s hranom ne utiče značajno na bioraspoloživost kvetiapina. Vršne molarne koncentracije aktivnog metabolita norkvetiapina u stanju dinamičke ravnoteže iznose 35% od onih opaženih za kvetiapin.

Farmakokinetika kvetiapina i norkvetiapina linearne su unutar odobrenog raspona doziranja.

Distribucija

Oko 83% kvetiapina vezano je za proteine plazme.

Biotransformacija

Kvetiapin se opsežno metabolizira u jetri, pa nakon primjene radio-obilježenog kvetiapina, matični spoj čini manje od 5% materije povezane s lijekom nađene u nepromijenjenom obliku u urinu i fecesu. *In vitro* ispitivanja ustanovila su da je CYP3A4 primarni enzim odgovoran za metabolizam kvetiapina posredovan citokromom P450. Norkvetiapin se primarno stvara i eliminira putem CYP3A4.

Približno 73% radioaktivnosti se izlučuje u urinu, a 21% u fecesu.

Kvetiapin i nekoliko njegovih metabolita (uključujući i norkvetiapin), pokazali su se kao slabi inhibitori humanog citokroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 *in vitro*. *In vitro* CYP inhibicija uočena je samo kod koncentracija oko 5 do 50 puta većih od onih uočenih pri rasponu doza od 300 do 800 mg/dan u ljudi. Na osnovu ovih *in vitro* rezultata, nije vjerovatno da će istovremena primjena kvetiapina s drugim lijekovima izazvati klinički značajnu inhibiciju citohrom P450 posredovanog metabolizma tih drugih lijekova. Iz ispitivanja na životinjama, pokazalo se da kvetiapin može inducirati citohrom P450 enzime. U posebnom ispitivanju interakcija u psihotičnih pacijenata, nije ustanovljena povećana aktivnost citohkroma P450 nakon primjene kvetiapina.

Eliminacija

Poluživoti eliminacije kvetiapina i norkvetiapina iznose približno 7 sati, odnosno, 12 sati. Prosječni udio molarne doze slobodnog kvetiapina i aktivnog metabolita u ljudskoj plazmi, norkvetiapina, se manje od 5% izlučuje u urinu.

Posebne populacije

Spol

Kinetika kvetiapina ne razlikuje se između muškaraca i žena.

Starije osobe

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

Oštećenje bubrega

Srednja vrijednost plazmatskog klirensa kvetiapina smanjena je za otprilike 25% u osoba s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min/1,73 m²), no individualne vrijednosti klirensa nalaze se unutar raspona normalnih vrijednosti.

Oštećenje jetre

Srednja vrijednost plazmatskog klirensa kvetiapina smanjena je za otprilike 25% u osoba s poznatim oštećenjem jetre (stabilna alkoholna ciroza). Budući da se kvetiapin opsežno metabolizira u jetri, u populaciji s oštećenjem jetre očekuju se povećani plazmatski nivoi. U tih pacijenata mogu biti potrebne prilagodbe doze (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci dobiveni su iz uzorka od devetero djece u dobi 10-12 godina i 12 adolescenata, koji su bili u stanju dinamičke ravnoteže liječenja s 400 mg kvetiapina dva puta na dan. U stanju dinamičke ravnoteže, dozno-normalizirani plazmatski nivoi matičnog spoja, kvetiapina, u djece i adolescenata (u dobi od 10-17 godina) uglavnom su bili slični onima u odraslih, iako je C_{max} u djece bio na gornjoj granici raspona primijećenog u odraslih. AUC i C_{max} za aktivni metabolit, norkvetiapin, bile su više za približno 62% i 49% u djece (10-12 godina), odnosno, 28% i 14% u adolescenata (13-17 godina), pri poređenju s odraslim.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U seriji *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, genotoksičnost nije bila dokazana. Pri klinički relevantnom nivou ekspozicije, kod laboratorijskih životinja uočene su sljedeće devijacije, koje još uvijek nisu potvrđene u dugoročnom kliničkom ispitivanju:

Uočeno je sljedeće: kod štakora taloženje pigmenta u štitnjači; kod *cinomolgus* majmuna hipertrofija folikularnih ćelija štitnjače, sniženje plazmatskih nivoa T₃, pad koncentracije hemoglobina i pad broja crvenih i bijelih krvnih ćelija; a kod pasa zamućenje leće i katarakta (za katarakte/zamućenja leće, vidjeti dio 5.1.).

U ispitivanju embriofetalne toksičnosti kod kunića uočena je povećana fetalna incidenca karpalne/tarzalne fleksure. Ovaj učinak pojavljivao se u prisutnosti očiglednih efekata na majku, kao što je smanjen porast tjelesne težine. Ovi efekti bili su vidljivi pri nivoima izloženosti majke sličnim ili neznatno većim od nivoa izloženosti u ljudi, pri maksimalnoj terapijskoj dozi. Relevantnost ovog nalaza za ljude nije poznata.

U ispitivanju plodnosti kod štakora uočeni su marginalno smanjenje muške plodnosti i lažna trudnoća, produženi periodi diestrusa, produženi prekoitalni interval i smanjena stopa trudnoće. Ovi efekti povezani su s povišenim nivoima prolaktina i nisu direktno relevantni za ljude zbog razlika među vrstama u hormonalnoj kontroli reprodukcije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Tabletno jezgro

- Hipromeloza
- Kalcij hidrogenfosfat dihidrat
- Laktoza monohidrat

- Kukuruzni skrob
- Natrij skrobni glikolat
- Magnezij stearat (E572)
- Mikrokristalna celuloza pH 113
- Talk
- Silicij dioksid koloidni

Film obloga

- *Opadry yellow* 02B32696

Sastav film obloge:

- Željezo oksid žuti (E172)
- Hidroksipropilmetilceluloza (E464)
- Titan dioksid (E171)
- Makrogol

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30° C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Termoformirajući blister od PVC folije, bijele boje i aluminijske folije, sa sadržajem 10 film tableta (6 blistera u kutiji).

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

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET KVEPIN 60 x 100 mg film tablete: 04-07.3-2-8611/23 od 11.09.2024.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

11.09.2024.