

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Q-PIN 25 mg filmom obložene tablete
Q-PIN 100 mg filmom obložene tablete
Q-PIN 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg, 100 mg ili 200 mg kvetiapina u obliku kvetiapinfumarata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna Q-PIN 25 mg filmom obložena tableta sadrži 7 mg laktoza hidrata i 0,003 mg boje sunset yellow (E110).

Jedna Q-PIN 100 mg filmom obložena tableta sadrži 28 mg laktoza hidrata.

Jedna Q-PIN 200 mg filmom obložena tableta sadrži 56 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Q-PIN 25 mg su okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete boje breskve.

Q-PIN 100 mg su žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Q-PIN 200 mg su bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Q-PIN je indiciran u odraslih bolesnika za:

- liječenje shizofrenije
- liječenje bipolarnog poremećaja:
 - za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju
 - za liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju
 - za sprječavanje ponovne pojave maničnih ili depresivnih epizoda u bolesnika s bipolarnim poremećajem koji su prethodno odgovorili na liječenje kvetiapiinom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Za svaku indikaciju postoji drugačiji raspored doziranja te bolesnici moraju dobiti jasnu informaciju o prikladnom doziranju za njihovo stanje.

Odrasli bolesnici

Za liječenje shizofrenije

Za liječenje shizofrenije, Q-PIN je potrebno uzimati dva puta dnevno. 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 nadalje, dozu je potrebno titrirati do uobičajene učinkovite dnevne doze od 300 do 450 mg. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti u pojedinog bolesnika, dnevna doza se može prilagoditi u rasponu od 150 do 750 mg.

Za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju

Za liječenje maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem, Q-PIN je potrebno uzimati dva puta dnevno. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana liječenja iznosi: 100 mg (prvi dan), 200 mg (drugi dan), 300 mg (treći dan) i 400 mg (četvrti dan). Daljnje prilagodbe dnevne doze do 800 mg (do šestog dana liječenja), potrebno je provesti uz povećanja do 200 mg dnevno.

Ovisno o kliničkom odgovoru na liječenje i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika, dnevna doza se može prilagoditi u rasponu od 200 do 800 mg. Uobičajena učinkovita dnevna doza se kreće u rasponu od 400 do 800 mg.

Za liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju

Za liječenje depresivnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem, Q-PIN je potrebno uzimati jednom dnevno, prije spavanja. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana liječenja iznosi: 50 mg (prvi dan), 100 mg (drugi dan), 200 mg (treći dan) i 300 mg (četvrti dan). Preporučena dnevna doza je 300 mg. Tijekom kliničkih ispitivanja nije zabilježena dodatna korist u skupini koja je uzimala dozu od 600 mg, u odnosu na skupinu koja je uzimala dozu od 300 mg (vidjeti dio 5.1.). Pojedini bolesnici mogu imati koristi od primjene doze od 600 mg. Doze veće od 300 mg mora propisati liječnik s iskustvom u liječenju bipolarnih poremećaja. Klinička ispitivanja su pokazala da se u pojedinih bolesnika, u slučaju zabrinutosti oko podnošljivosti lijeka, može razmotriti smanjenje doze na minimalno 200 mg.

Za sprječavanje ponovne pojave epizoda bolesti u bipolarnom poremećaju

Za sprječavanje ponovne pojave maničnih, mješovitih ili depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju, u bolesnika koji su odgovorili na liječenje kvetiapiinom u akutnoj fazi bipolarnog poremećaja, potrebno je nastaviti s uzimanjem jednake doze. Dnevna doza, primijenjena dva puta dnevno, se može prilagoditi u rasponu od 300 do 800 mg, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti u pojedinog bolesnika. Važno je uzimati najmanju učinkovitu dozu lijeka u terapiji održavanja.

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Kao i u slučaju ostalih antipsihotika, Q-PIN se mora uzimati s oprezom u starijih bolesnika, osobito tijekom početnog razdoblja doziranja. Brzina titriranja doze možda će morati biti sporija, a terapijska dnevna doza manja od one koja se primjenjuje u mlađim odraslim bolesnika, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti u pojedinog bolesnika. Srednja vrijednost klirensa kvetiapina iz plazme u starijih bolesnika smanjena je za 30–50 % u usporedbi s mlađim odraslim bolesnicima.

Djelotvornost i sigurnost primjene nisu procijenjene u bolesnika starijih od 65 godina koji boluju od depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena lijeka Q-PIN u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka za primjenu u toj dobnoj skupini.

Podaci dostupni iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja su prikazani u dijelovima 4.4., 4.8., 5.1. i 5.2., međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

Kvetiapin se opsežno metabolizira u jetri, te se stoga Q-PIN mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatim oštećenjem funkcije jetre, osobito tijekom početnog razdoblja doziranja.

U takvih bolesnika, liječenje se mora započeti dnevnom dozom od 25 mg. Dnevnu dozu je potom potrebno svakoga dana povećavati za 25-50 mg do postizanja učinkovite doze, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti u pojedinog bolesnika.

Način primjene

Kroz usta.

Q-PIN se uzima s hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- istodobna primjena s inhibitorima citokroma P450 3A4 (CYP3A4), kao što su inhibitori HIV-proteaze, azolni antimikotici, eritromicin, klaritromicin i nefazodon (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Budući da Q-PIN ima nekoliko indikacija, sigurnosni profil lijeka potrebno je razmotriti uzimajući u obzir dijagnozu pojedinog bolesnika i dozu koja se primjenjuje.

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

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

Dodatno, liječnik mora razmotriti mogući rizik od događaja povezanih sa suicidom nakon naglog prekida liječenja kvetiapienom, zbog poznatih faktora rizika bolesti koja se liječi.

Druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje kvetiapiin mogu također biti povezana s povećanim rizikom od događaja povezanih sa suicidom. Dodatno, ova stanja mogu biti komorbiditet uz velike depresivne epizode. Pri liječenju bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima moraju se, stoga, poduzeti iste mjere opreza kao kod liječenja bolesnika s velikim depresivnim epizodama.

Poznato je da su bolesnici s anamnezom događaja povezanih sa suicidom, ili oni koji prije početka liječenja pokazuju značajni stupanj suicidalnih misli izloženi većem riziku od suicidalnih misli ili pokušaja suicida te ih se mora pomno nadzirati tijekom liječenja. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima je pokazala povećani rizik od suicidalnog ponašanja pri uzimanju antidepresiva u bolesnika mlađih od 25 godina, u usporedbi s placebom.

Bolesnici, pogotovo oni izloženi visokom riziku, moraju se uz terapiju lijekovima pomno nadzirati, osobito u ranoj fazi liječenja i nakon promjena doze. Bolesnike (i njihove skrbnike) se mora upozoriti da je potrebno pratiti bilo kakvo kliničko pogoršanje, suicidalno ponašanje ili misli i neobične promjene ponašanja te da odmah potraže liječnički savjet ukoliko su ovi simptomi prisutni.

U kratkotrajnim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnika s velikim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju, primijećen je povećani rizik od događaja povezanih sa suicidom u mlađih odraslih bolesnika (mlađi od 25 godina) koji su uzimali kvetiapin, u usporedbi s onima liječenim placebom (3,0 % naspram 0 %). Retrospektivno ispitivanje kvetiapina na populaciji, u liječenju velikih depresivnih poremećaja, pokazalo je povećani rizik od samoozljeđivanja i suicida tijekom uporabe kvetiapina s drugim antidepresivima u bolesnika u dobi između 25 i 64 godine bez samoozljeđivanja u anamnezi.

Metabolički rizik

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

Ekstrapiramidni simptomi

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

Primjena kvetiapina je povezana s razvojem akatizije, koju karakterizira nemir uz subjektivni osjećaj neugode ili uznemirenosti i potreba za kretanjem, često praćena nemogućnosti mirnog sjedenja ili stajanja. Ovi simptomi se najčešće mogu pojaviti u prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika u kojih se pojave ovi simptomi, povećanje doze može biti štetno.

Tardivna diskinezija

Pojave li se znakovi i simptomi tardivne diskinezije, mora se razmotriti smanjenje doze ili prekid uzimanja kvetiapina. Simptomi tardivne diskinezije mogu se pogoršati ili čak pojaviti nakon prestanka terapije (vidjeti dio 4.8.).

Somnolencija i omaglica

Liječenje kvetiapinom je povezano sa somnolencijom i udruženim simptomima, kao što je sedacija (vidjeti dio 4.8.). U kliničkim ispitivanjima u kojima je kvetiapin primjenjivan za liječenje bolesnika koji boluju od bipolarne depresije, ovi simptomi su obično nastupili unutar prva tri dana liječenja i pretežno su bili blagog do umjerenog intenziteta. Bolesnicima koji osjete somnolenciju jačeg intenziteta, može biti potreban češći nadzor tijekom minimalno dva tjedna od nastupa somnolencije ili dok se simptomi ne poboljšaju. U takvih bolesnika potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Ortostatska hipotenzija

Liječenje kvetiapinom je povezano s ortostatskom hipotenzijom i omaglicom (vidjeti dio 4.8.) koja se, poput somnolencije, obično pojavljuje tijekom početnog razdoblja titracije doze. Ovo može povećati učestalost pojave ozljeda uslijed nezgoda (padovi), osobito kod starije populacije. Stoga se bolesnicima mora savjetovati oprez dok ne budu upoznati s mogućim učincima lijeka.

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

Sindrom apneje u snu

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

Napadaji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije uočena razlika u incidenciji napadaja između bolesnika koji su uzimali kvetiapin i onih koji su uzimali placebo. Nema dostupnih podataka o incidenciji napadaja u bolesnika s anamnezom takvih poremećaja. Kao i kod ostalih antipsihotika, preporučuje se oprez u liječenju bolesnika s anamnezom napadaja (vidjeti dio 4.8.).

Neuroleptički maligni sindrom

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

Serotoninski sindrom

Istodobna primjena lijeka kvetiapin i drugih serotonergičkih lijekova, kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors*, SNRI) ili triciklički antidepresivi, može dovesti do razvoja serotoninskog sindroma, stanja koje može biti opasno po život (vidjeti dio 4.5.).

Ako je istodobna primjena s drugim serotonergičkim lijekovima klinički opravdana, savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika, osobito tijekom uvođenja liječenja ili povećanja doze. Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog stanja, nestabilnost autonomnog sustava, neuromuskularne poremećaje i/ili gastrointestinalne simptome.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja, ovisno o težini simptoma.

Teška neutropenija i agranulocitoza

U kliničkim ispitivanjima kvetiapina prijavljena je teška neutropenija (broj neutrofila $<0,5 \times 10^9/L$), koja se u većini slučajeva javljala unutar nekoliko mjeseci od početka liječenja kvetiapienom. Iako nije bilo vidljive povezanosti s primijenjenom dozom kvetiapina, zabilježeni su smrtni slučajevi nakon stavljanja lijeka u promet. Mogući faktori rizika za pojavu neutropenije su postojeći niži broj leukocita, kao i neutropenija uzrokovana lijekovima u anamnezi, no bilo je slučajeva pojave u bolesnika bez prethodno postojećih faktora rizika. Primjena kvetiapina mora se prekinuti u bolesnika s brojem neutrofila $<1,0 \times 10^9/L$. Bolesnike se mora pratiti kako bi se uočili znakovi i simptomi infekcije, te kontrolirati broj neutrofila (do $1,5 \times 10^9/L$) (vidjeti dio 5.1.).

Na neutropeniju je potrebno posumnjati u bolesnika koji imaju infekciju ili vrućicu, osobito u odsutnosti očitih predisponirajućih faktora, te liječiti u skladu s kliničkom praksom.

Bolesnicima je potrebno savjetovati da odmah prijave pojavu znakova/simptoma koji odgovaraju agranulocitozi ili infekciji (npr. vrućicu, slabost, letargiju ili grlobolju) u bilo kojem trenutku tijekom terapije lijekom Q-PIN. U tih bolesnika potrebno je odmah provjeriti broj leukocita i apsolutan broj neutrofila, osobito ako ne postoje drugi predisponirajući faktori.

Antikolinergički (muskarinski) učinci

Norkvetiapin, aktivni metabolit kvetiapina, ima umjeren do jak afinitet za nekoliko podvrsta muskarinskih receptora. To doprinosi razvoju nuspojava koje su posljedica antikolinergičkih učinaka kada se kvetiapin uzima u preporučenim dozama, istodobno s drugim lijekovima koji imaju antikolinergičke učinke ili u slučaju predoziranja. Kvetiapin je potrebno uzimati s oprezom u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove s antikolinergičkim (muskarinskim) učincima. Kvetiapin je također potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji su imali ili imaju retenciju urina, klinički značajnu

hipertrofiju prostate, opstrukciju crijeva ili povezana stanja, povišen intraokularni tlak ili glaukom uskog kuta (vidjeti dijelove 4.5., 4.8., 5.1. i 4.9.).

Interakcije

Vidjeti dio 4.5.

Istodobna primjena kvetiapina sa snažnim induktorima jetrenih enzima, kao što su karbamazepin ili fenitoin, značajno snižuje koncentraciju kvetiapina u plazmi, što može utjecati na djelotvornost liječenja. U bolesnika koji uzimaju induktore jetrenih enzima, liječenje kvetiapienom smije se započeti samo ako liječnik smatra da koristi primjene kvetiapina premašuju rizike prekida liječenja induktorima jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postupno, te ako je neophodno, terapija zamijeni s drugim lijekom koji nije induktor enzima (npr. natrijev valproat).

Tjelesna težina

Povećanje tjelesne težine je bilo prijavljeno u bolesnika koji su liječeni kvetiapienom te se mora nadzirati i zbrinjavati u skladu s kliničkom praksom i smjernicama za primjenu antipsihotika (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.).

Hiperglikemija

Hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa, povremeno udruženog s ketoacidozom ili komom, zabilježeni su rijetko, uključujući i neke smrtno slučajeve (vidjeti dio 4.8.). U nekim slučajevima prijavljeno je prethodno povećanje tjelesne težine, što može biti predisponirajući faktor. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje, u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika. Bolesnike liječene bilo kojim antipsihotikom, uključujući kvetiapin, mora se pratiti kako bi se uočili znakovi i simptomi hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike sa šećernom bolešću ili faktorima rizika za šećernu bolest zbog pogoršanja kontrole glukoze. Tjelesna težina mora se redovito kontrolirati.

Lipidi

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

Produljenje QT intervala

U kliničkim ispitivanjima, kao i tijekom primjene lijeka prema preporučenim dozama, liječenje kvetiapienom nije povezano s trajnim produljenjem apsolutnog QT intervala. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeno je produljenje QT intervala tijekom primjene kvetiapina u terapijskim dozama (vidjeti dio 4.8.) i prilikom predoziranja (vidjeti dio 4.9.). Kao i uslijed primjene drugih antipsihotika, nužan je oprez pri propisivanju kvetiapina u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima ili u bolesnika u čijoj obiteljskoj anamnezi postoji podatak o produljenju QT intervala. Također je nužan oprez pri propisivanju kvetiapina s lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, pri istodobnoj primjeni neuroleptika, osobito u starijih, te u bolesnika s kongenitalnim sindromom produljenog QT intervala, kongestivnim srčanim zatajenjem, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom (vidjeti dio 4.5.).

Kardiomiopatija i miokarditis

U kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su kardiomiopatija i miokarditis (vidjeti dio 4.8.). U bolesnika u kojih se sumnja na kardiomiopatiju ili miokarditis, potrebno je razmotriti prekid liječenja kvetiapienom.

Teške kožne nuspojave

Tijekom liječenja kvetiapienom vrlo su rijetko prijavljene teške kožne nuspojave, uključujući 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 nuspojave obično se

manifestiraju jednim ili više od sljedećih simptoma: proširen kožni osip koji može biti praćen svrbežom ili pustulama, ekfolijativni dermatitis, vrućica, limfadenopatija te moguća eozinofilija ili neutrofilija. Većina tih reakcija nastupila je unutar četiri tjedna od uvođenja lijeka, a neke reakcije na lijek praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima javile su se unutar šest tjedana od uvođenja kvetiapina. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove teške kožne reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu kvetiapina i razmotriti liječenje nekim drugim lijekom.

Reakcije ustezanja

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

Pogrešna uporaba i zlouporaba lijeka

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

Disfagija

Disfagija je zabilježena tijekom liječenja kvetiapihom (vidjeti dio 4.8.). Kvetiapin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj aspiracijske upale pluća.

Konstipacija i opstrukcija crijeva

Konstipacija predstavlja faktor rizika za opstrukciju crijeva. Konstipacija i opstrukcija crijeva prijavljene su tijekom primjene kvetiapina (vidjeti dio 4.8.). To uključuje i smrtno slučajevne u bolesnika izloženih povećanom riziku za opstrukciju crijeva, kao što su bolesnici koji istodobno primaju više lijekova koji smanjuju pokretljivost crijeva i/ili oni koji možda ne prijavljuju simptome konstipacije. U bolesnika s opstrukcijom crijeva/ileusom, potrebno je kliničko praćenje i po potrebi hitno liječenje.

Venska tromboembolija (VTE)

Tijekom primjene antipsihotika zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). U bolesnika koji se liječe antipsihoticima često je prisutan stečeni faktor rizika za nastanak VTE. Stoga se moraju prepoznati svi mogući faktori rizika za nastanak VTE prije i tijekom liječenja kvetiapihom te poduzeti preventivne mjere.

Pankreatitis

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

Dodatne informacije

Ograničeni su podaci o primjeni kvetiapina u kombinaciji s divalproeksom ili litijem u liječenju akutnih umjerenih do teških maničnih epizoda. Ipak, dostupni podaci su pokazali aditivni učinak kombinirane primjene u trećem tjednu liječenja, uz dobru podnošljivost (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.).

Stariji bolesnici sa psihozom povezanom s demencijom

Kvetiapin nije indiciran za liječenje psihoze povezane s demencijom.

Približno trostruko povećanje rizika od nastanka cerebrovaskularnih štetnih događaja zabilježeno je uslijed primjene atipičnih antipsihotika u populaciji oboljeloj od demencije u placebom kontroliranim randomiziranim ispitivanjima. Mehanizam koji dovodi do ovog povećanog rizika nije poznat te se povećanje rizika ne može isključiti za druge antipsihotike ili druge populacije bolesnika. Kvetiapin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s faktorima rizika za moždani udar.

U meta-analizi atipičnih antipsihotika, zabilježen je povećan rizik od smrti u starijih bolesnika oboljelih od psihoze povezane s demencijom uslijed primjene antipsihotika, u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je uzimala placebo. U dva desetotjedna placebo kontrolirana ispitivanja s kvetiapiinom, u istoj populaciji bolesnika (n=710; prosječna starost: 83 godine, raspon: 56-99 godina), incidencija smrtnih ishoda u skupini koja je uzimala kvetiapiin iznosila je 5,5 % u usporedbi s 3,2 % u skupini koja je uzimala placebo. U ovim ispitivanjima uzroci smrti bolesnika su bili u skladu s očekivanjima za tu populaciju.

Stariji bolesnici s Parkinsonovom bolešću (PB)/parkinsonizmom

Retrospektivno ispitivanje kvetiapina na populaciji, u liječenju velikog depresivnog poremećaja, pokazalo je povećani rizik od smrti tijekom uporabe kvetiapina u bolesnika starijih od 65 godina. Povezanost s lijekom nije ustanovljena kada su bolesnici s Parkinsonovom bolešću uklonjeni iz analize. Potreban je povećan oprez prilikom propisivanja kvetiapina u starijih bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena kvetiapina u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka za primjenu u toj dobnoj skupini. Klinička ispitivanja s kvetiapiinom su dodatno pokazala, uz poznati sigurnosni profil lijeka u odraslih (vidjeti dio 4.8.), da se određeni štetni događaji pojavljuju s većom učestalošću u djece i adolescenata nego u odraslih (povećani apetit, porast serumskog prolaktina, povraćanje, rinitis i sinkopa) ili mogu imati drugačije posljedice u toj dobnoj skupini (ekstrapiramidni simptomi i razdražljivost). Također je zabilježeno povišenje krvnog tlaka, koje prethodno nije primijećeno u ispitivanjima u odraslih. Primijećene su i promjene u vrijednostima testova funkcije štitne žlijezde u djece i adolescenata.

Sigurnost dugotrajnog liječenja kvetiapiinom i njegov utjecaj na rast i razvoj nisu ispitivani u trajanju duljem od 26 tjedana. Učinak dugotrajnog liječenja na kognitivni i bihevioralni razvoj nije poznat.

U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u kojima su bila uključena djeca i adolescenti, kvetiapiin je bio povezan s povećanom incidencijom ekstrapiramidnih simptoma u bolesnika liječenih od shizofrenije, bipolarnu manije i bipolarnu depresije, u usporedbi s placebo (vidjeti dio 4.8.).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Laktoza

Q-PIN sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze, ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Q-PIN sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Boja sunset yellow (E110)

Q-PIN u dozi od 25 mg sadrži boju sunset yellow (E110), koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Kvetiapiin se mora primjenjivati s oprezom u kombinaciji sa serotoninergičkim lijekovima, kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklički antidepresivi, jer postoji povećan rizik od razvoja serotoninskog sindroma, stanja koje može biti opasno po život (vidjeti dio 4.4.).

Potreban je oprez kod liječenja bolesnika koji uzimaju druge lijekove s antikolinergičkim (muskarinskim) učincima (vidjeti dio 4.4.).

H A L M E D
27 - 11 - 2024
ODOBRENO

Citokrom P450 (CYP) 3A4 enzim je primarno odgovoran za metabolizam kvetiapina. U ispitivanju interakcija, provedenom na skupini zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena kvetiapina (u dozi od 25 mg) s inhibitorom CYP3A4 ketokonazolom uzrokovala je peterostruko do osmerostruko povećanje površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme za kvetiapin (engl. *Area Under Curve*, AUC).

Temeljem toga, kontraindicirana je istodobna primjena kvetiapina s inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.3.).

Također, ne preporučuje se konzumiranje soka od grejpa tijekom liječenja kvetiapienom.

U ispitivanju na bolesnicima s ciljem procjene farmakokinetike kvetiapina, primijenjenog u ponavljajućim dozama prije i tijekom liječenja karbamazepinom (induktorom jetrenih enzima), istodobna primjena značajno je povećala klirens kvetiapina. Ovo povećanje klirensa smanjilo je sistemsku izloženost kvetiapinu (određenu AUC-om) na prosječno 13 % od izloženosti tijekom primjene kvetiapina u monoterapiji, premda je u nekih bolesnika ovaj učinak bio još izraženiji. Kao posljedica te interakcije, moguća je pojava snižene koncentracije kvetiapina u plazmi, što može utjecati na djelotvornost liječenja. Istodobnim uzimanjem kvetiapina i fenitoina (drugog induktora jetrenih enzima), značajno se povećao klirens kvetiapina za približno 450 %.

U bolesnika koji uzimaju induktore jetrenih enzima, liječenje kvetiapienom smije se započeti samo ako liječnik smatra da koristi primjene kvetiapina premašuju rizike prekida liječenja induktorima jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postupno, te ako je neophodno, terapija zamijeni s drugim lijekom koji nije induktor enzima (npr. natrijev valproat) (vidjeti dio 4.4.).

Farmakokinetika kvetiapina nije se značajnije promijenila prilikom istodobne primjene s antidepresivom imipraminom (inhibitor CYP2D6) ili fluoksetinom (inhibitor CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetika kvetiapina nije se značajnije promijenila prilikom istodobne primjene s antipsihoticima risperidonom ili haloperidolom. Međutim, istodobna uporaba kvetiapina i tioridazina povećala je klirens kvetiapina za približno 70 %.

Farmakokinetika kvetiapina nije se promijenila prilikom istodobne primjene s cimetidinom.

Farmakokinetika litija nije se promijenila kada se uzimao istodobno s kvetiapienom.

U šestotjednom randomiziranom ispitivanju u kojem se uspoređivala kombinirana primjena litija i kvetiapina u obliku tableta s produljenim oslobađanjem naspram kvetiapina u obliku tableta s produljenim oslobađanjem i placeba u odraslih bolesnika s akutnom manijom, opažena je veća incidencija ekstrapiramidnih događaja (osobito tremora), somnolencije i povećanja tjelesne težine u skupini koja je uzimala kombinaciju litija i kvetiapina (vidjeti dio 5.1.).

Farmakokinetika natrijevog valproata i kvetiapina nije se klinički značajno promijenila prilikom istodobne primjene. Retrospektivno istraživanje u djece i adolescenata koji su uzimali valproat, kvetiapin ili kombinaciju oba lijeka, pokazalo je veću incidenciju leukopenije i neutropenije u skupini koja je uzimala kombinaciju tih lijekova, u odnosu na monoterapijske skupine.

Nisu provedena ispitivanja interakcija s često korištenim kardiovaskularnim lijekovima.

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

H A L M E D
27 - 11 - 2024
ODOBRENO

Prvo tromjesečje

Ograničeni podaci u trudnica (između 300 i 1000 ishoda trudnoće), uključujući pojedinačne prijave i neka opservacijska ispitivanja, ne ukazuju na povećan rizik od malformacija uzrokovanih kvetiapienom.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Na temelju svih dostupnih podataka, ne može se donijeti konačan zaključak.

Q-PIN se smije primjenjivati u trudnoći samo ako koristi liječenja opravdavaju moguće rizike.

Treće tromjesečje

U novorođenčadi izložene antipsihoticima (uključujući i kvetiapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, prijavljeni su ekstrapiramidni i/ili simptomi ustezanja koji mogu varirati u težini i trajanju nakon poroda, a uključuju agitaciju, hipertoniju, hipotoniju, tremor, somnolenciju, respiratorni distres i poremećaj hranjenja.

Zbog mogućeg rizika od navedenih nuspojava, novorođenčad izloženu kvetiapinu tijekom trudnoće potrebno je detaljno pratiti.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljenih izvješća ukazuju na nedosljedno izlučivanje kvetiapina u majčino mlijeko nakon primjene terapijskih doza.

Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili liječenje lijekom Q-PIN, uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i koristi liječenja za ženu.

Plodnost

Učinci kvetiapina na plodnost ljudi nisu ispitivani. U ispitivanjima na štakorima primijećeni su učinci povezani s povišenim razinama prolaktina, ali bez kliničkog značaja (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Obzirom na primarni učinak u središnjem živčanom sustavu, kvetiapin može ometati aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu pozornost. Stoga se bolesnicima ne preporučuje upravljanje vozilima ili rad sa strojevima, prije nego što se ustanovi individualna podnošljivost lijeka.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s liječenjem kvetiapienom navedene su prema klasifikaciji organskog sustava i učestalosti (Tablica 1) u obliku koji je preporučila radna skupina *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group, 1995.)*.

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave povezane s liječenjem kvetiapienom

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
-----------------	------------	-------	-------------	---------	--------------	-----------

H A L M E D
27 - 11 - 2024
O D O B R E N O

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	snižena razina hemoglobina ²²	leukopenija ^{1,28} , smanjen broj neutrofila, povišena razina eozinofila ²⁷	neutropenija ¹ , trombocitopenija, anemija, smanjen broj trombocita ¹³	agranulocitоза ²⁶		
Poremećaji imunološkog sustava			preosjetljivost (uključujući alergijske kožne reakcije)		anafilaktička reakcija ⁵	
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija ¹⁵ , snižena razina ukupnog T4 ²⁴ , snižena razina slobodnog T4 ²⁴ , snižena razina ukupnog T3 ²⁴ , povišena razina TSH ²⁴	snižena razina slobodnog T3 ²⁴ , hipotireoza ²¹		neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona	
Poremećaji metabolizma i prehrane	povišena razina triglicerida u serumu ^{10,30} , povišena razina ukupnog kolesterola (primarno LDL-kolesterola) ^{11,30} , snižena razina HDL-kolesterola ^{17,30} , povećana tjelesna težina ^{8,30}	pojačan apetit, povišena razina glukoze u krvi do hiperglikemijskih razina ^{6,30}	hiponatrijemija ¹⁹ , šećerna bolest ^{1,5} , egzacerbacija postojeće šećerne bolesti	metabolički sindrom ²⁹		
Psijijatrijski poremećaji		neobičajeni snovi i noćne more, suicidalne misli i suicidalno ponašanje ²⁰		somnambulizam i srodne reakcije poput govora u snu i poremećaja prehrane povezanog sa spavanjem		
Poremećaji živčanog sustava	omaglica ^{4,16} , somnolencija ^{2,16} , glavobolja, ekstrapiramični simptomi ^{1,21}	dizartriја	napadaj ¹ , sindrom nemirnih nogu, tardivna diskinezija ^{1,5} , sinkopa ^{4,16} , konfuzija			

H A L M E D

27 - 11 - 2024

ODOBRENO

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Srčani poremećaji		tahikardija ⁴ , palpitacije ²³	produljenje QT intervala ^{1, 12, 18} , bradikardija ³²			kardiomiopatija, miokarditis
Poremećaji oka		zamagljen vid				
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija ^{4, 16}		venska tromboembolija ¹		moždani udar ³³
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		dispneja ²³	rinitis			
Poremećaji probavnog sustava	suha usta	konstipacija, dispepsija, povraćanje ²⁵	disfagija ⁷	pankreatitis ¹ , opstrukcija crijeva/ileus		
Poremećaji jetre i žuči		povišena razina alanin aminotransferaze (ALT) u serumu ³ , povišena razina gama-GT ³	povišena razina aspartat aminotransferaze (AST) u serumu ³	žutica ⁵ , hepatitis		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), kožni vaskulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva					rabdmioliza	
Poremećaji bubrega i mokraćnog			retencija urina			

H A L M E D

27 - 11 - 2024

ODOBRENO

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
sustava						
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje						sindrom ustezanja kod novorođenčad ³¹
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			seksualna disfunkcija	prijapizam, galaktoreja, oticanje dojki, menstrualni poremećaj		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	simptomi ustezanja (prekida primjene lijeka) ^{1,9}	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		neuroleptički maligni sindrom ¹ , hipotermija		
Pretrage				povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi ¹⁴		

- Vidjeti dio 4.4.
- Do pojave somnolencije obično dolazi tijekom prva dva tjedna korištenja lijeka i ona općenito prolazi tijekom daljnje primjene kvetiapina.
- Asimptomatske povišene vrijednosti (>3x ULN u bilo kojem trenutku) serumskih transaminaza (ALT, AST) ili gama-GT primijećene su u nekih bolesnika koji su uzimali kvetiapin. Ta su povišenja obično reverzibilna tijekom daljnje primjene kvetiapina.
- Kao što je slučaj i s ostalim antipsihoticima koji blokiraju aktivnost alfa₁ adrenergičnih receptora, kvetiapin može često izazvati ortostatsku hipotenziju, povezanu s omaglicom, tahikardijom, te u nekih bolesnika sa sinkopom, osobito tijekom razdoblja početne titracije doze lijeka (vidjeti dio 4.4.).
- Izračun učestalosti ovih nuspojava je temeljen samo na osnovu podataka iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.
- 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 uzimanja obroka ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L).
- Povećanje stope disfagije uzrokovane kvetiapienom, u odnosu na placebo, je primijećeno samo u kliničkim ispitivanjima u liječenju bipolarnе depresije.
- Temeljeno na >7 % povećanju tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost. Pojavljuje se osobito u prvim tjednima liječenja u odraslih.
- U akutnim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su procjenjivala simptome koji nastaju nakon prekidanja monoterapije kvetiapienom, najčešće su opaženi sljedeći simptomi ustezanja: nesanica, mučnina, glavobolja, proljev, povraćanje, omaglica i razdražljivost. Incidencija ovih reakcija je značajno smanjena tjedan dana nakon prestanka uzimanja lijeka.
- Barem jednom izmjerena vrijednost triglicerida ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (bolesnici ≥ 18 godina starosti) ili ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (bolesnici <18 godina starosti).
- Barem jednom izmjerena vrijednost kolesterola ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (bolesnici ≥ 18 godina starosti) ili ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (bolesnici <18 godina starosti). Povišenje LDL-kolesterola ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) bilo je vrlo često zabilježeno. Srednja vrijednost promjene među bolesnicima koji su imali ovo povišenje je bila 41,7 mg/dL (1,07 mmol/L).
- Vidjeti tekst niže.

13. Barem jednom izmjerena vrijednost broja trombocita $\leq 100 \times 10^9/L$.
14. Temeljeno na prijavljenim štetnim događajima porasta kreatin fosfokinaze u krvi u kliničkim ispitivanjima, a koji nisu povezani s neuroleptičkim malignim sindromom.
15. Razina prolaktina (bolesnici >18 godina starosti) u bilo kojem trenutku: >20 $\mu g/L$ (>869,56 pmol/L) muškarci; >30 $\mu g/L$ (>1304,34 pmol/L) žene.
16. Može uzrokovati padove.
17. HDL-kolesterol u bilo kojem trenutku: <40 mg/dL (<1,025 mmol/L) muškarci; <50 mg/dL (<1,282 mmol/L) žene.
18. Incidencija bolesnika koji imaju QT pomak s <450 milisekundi na ≥ 450 milisekundi, uz produljenje ≥ 30 milisekundi. U placebom kontroliranim ispitivanjima s kvetiapiinom, srednja vrijednost promjene i incidencija bolesnika koji imaju klinički značajan QT pomak slične su između kvetiapina i placeba.
19. Barem jednom izmjeren pomak s >132 mmol/L na ≤ 132 mmol/L.
20. Slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja su prijavljeni za vrijeme terapije kvetiapiinom ili ubrzo nakon prestanka liječenja (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).
21. Vidjeti dio 5.1.
22. Sniženje razine hemoglobina na ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) za muškarce, te na ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) za žene, barem jednom, se pojavilo u 11 % bolesnika koji su uzimali kvetiapin u svim ispitivanjima uključujući i produžetke otvorenog tipa. Kod ovih bolesnika, srednja vrijednost maksimalnog sniženja hemoglobina u bilo kojem trenutku je bila -1,50 g/dL.
23. Slučajevi su se često pojavljivali uz postojeću tahikardiju, omaglicu, ortostatsku hipotenziju i/ili srčanu/respiratornu bolest.
24. Temeljeno na pomaku s normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički značajne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u ukupnom T_4 , slobodnom T_4 , ukupnom T_3 i slobodnom T_3 su definirani kao <0,8x LLN (pmol/L), a za TSH kao >5 mIU/L u bilo kojem trenutku.
25. Temeljeno na povećanoj stopi povraćanja u starijih bolesnika (≥ 65 godina).
26. Na temelju pomaka u broju neutrofila s $\geq 1,5 \times 10^9/L$ (na početku liječenja) na <0,5 $\times 10^9/L$ u bilo kojem trenutku za vrijeme liječenja i na temelju bolesnika s teškom neutropenijom (<0,5 $\times 10^9/L$) i infekcijom tijekom svih kliničkih ispitivanja kvetiapina (vidjeti dio 4.4.).
27. Temeljeno na pomaku s normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički značajne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u eozinofilima su definirani kao >1 $\times 10^9$ stanica/L u bilo kojem trenutku.
28. Temeljeno na pomaku s normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički značajne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u leukocitima su definirani kao $\leq 3 \times 10^9$ stanica/L u bilo kojem trenutku.
29. Temeljeno na prijavama štetnog događaja metaboličkog sindroma iz svih kliničkih ispitivanja s kvetiapiinom.
30. U nekih bolesnika, u kliničkim ispitivanjima, primijećena su pogoršanja više od jednog metaboličkog faktora – tjelesne težine, glukoze u krvi i lipida (vidjeti dio 4.4.).
31. Vidjeti dio 4.6.
32. Može se javiti na početku ili ubrzo nakon početka liječenja i biti praćena hipotenzijom i/ili sinkopom. Učestalost se temelji na prijavama bradikardije i povezanih događaja u svim kliničkim ispitivanjima s kvetiapiinom.
33. Temeljeno na jednom retrospektivnom nerandomiziranom epidemiološkom ispitivanju.

Tijekom primjene antipsihotika zabilježeni su slučajevi produljenja QT-intervalu, ventrikularnih aritmija, iznenadne neobjašnjive smrti, srčanog zastoja i aritmije poznate pod nazivom "*torsades de pointes*". Navedene nuspojave se smatraju svojstvenima svim lijekovima iz ove farmakološke skupine (učinak klase).

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), zabilježene su tijekom terapije kvetiapiinom.

Pedijatrijska populacija

Prethodno opisane nuspojave, koje su bile zabilježene u odraslih, potrebno je uzeti u obzir i u djece i adolescenata. U sljedećoj tablici (Tablica 2) su prikazane nuspojave koje su se u djece i adolescenata (10-17 godina) javljale s većom učestalošću nego u odraslih i nuspojave koje nisu zabilježene u odraslih.

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Organski sustav	Vrlo često	Često
Endokrini poremećaji	hiperprolaktinemija ¹	
Poremećaji metabolizma i prehrane	pojačan apetit	
Poremećaji živčanog sustava	ekstrapiramidni simptomi ^{3,4}	sinkopa
Krvožilni poremećaji	povišen krvni tlak ²	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		rinitis
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		razdražljivost ³

1. Razina prolaktina (bolesnici <18 godina starosti) u bilo kojem trenutku: >20 µg/L (>869,56 pmol/L) muškarci; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) žene. Manje od 1 % bolesnika je imalo povišenje razine prolaktina >100 µg/L
2. Temeljeno na pomacima iznad klinički značajnog praga (preuzeto iz "National Institutes of Health criteria") ili povišenju >20 mmHg za sistolički ili >10 mmHg za dijastolički krvni tlak u bilo kojem trenutku u dva akutna (3-6 tjedana) placebo kontrolirana klinička ispitivanja u djece i adolescenata.
3. Napomena: Učestalost je u skladu s onom primijećenom u odraslih, ali u djece i adolescenata nuspojave mogu biti povezane s drugačijim kliničkim posljedicama u usporedbi s odraslima.
4. Vidjeti dio 5.1.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Simptomi

Općenito, prijavljeni znakovi i simptomi su bili rezultat prenaplašenih poznatih farmakoloških učinaka djelatne tvari, kao što su omamljenost i sedacija, tahikardija, hipotenzija i antikolinergički učinci. Predoziranje može dovesti do produljenja QT-intervalu, napadaja, stanja status epilepticus, rbdomiolize, respiratorne depresije, retencije urina, konfuzije, delirija i/ili agitacije, kome i smrti. Bolesnici s

postojećom teškom kardiovaskularnom bolesti mogu biti pod povećanim rizikom od učinaka predoziranja (vidjeti dio 4.4.).

Zbrinjavanje predoziranja

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

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

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

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

Bolesnika se mora pažljivo i stalno nadzirati do njegova oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihotropici; Diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini, ATK oznaka: N05AH04

Mehanizam djelovanja

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin i aktivni metabolit u ljudskoj plazmi, norkvetiapin, djeluju na širok raspon neurotransmiterskih receptora. Kvetiapin i norkvetiapin pokazuju afinitet za moždane serotoninske 5-HT₂ i dopaminske D₁ i D₂ receptore. Pretpostavlja se da kombinacija antagonizma između receptora, s većom selektivnosti prema 5-HT₂ naspram D₂ receptora, pridonosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i slabijim ekstrapiramidnim nuspojavama (EPS) kvetiapina, u usporedbi s tipičnim antipsihoticima. Kvetiapin i norkvetiapin nemaju značajnijeg afiniteta za receptore benzodiazepina, ali pokazuju visok afinitet za histaminergičke i adrenergičke α_1 receptore te umjeren afinitet za adrenergičke α_2 receptore. Kvetiapin također ima nizak ili nikakav afinitet za muskarinske receptore, dok norkvetiapin ima umjeren do visok afinitet za nekoliko muskarinskih receptora, što može pojasniti antikolinergičke (muskarinske) učinke. Moguće je da inhibicija noradrenalinskog prijenosnika i djelomičan agonistički učinak norkvetiapina na serotoninske 5-HT_{1A} receptore pridonose antidepresivnoj djelotvornosti kvetiapina.

Farmakodinamički učinci

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

U nekliničkim ispitivanjima prediktivnim za ekstrapiramidne simptome (EPS), kvetiapin ima atipični profil, za razliku od tipičnih antipsihotika. Kvetiapin ne dovodi do preosjetljivosti dopaminskih D2 receptora nakon kronične primjene te izaziva samo blagu katalepsiju u dozama koje učinkovito blokiraju dopaminske D2 receptore. Nakon kronične primjene, izazivanjem blokade depolarizacije mezolimbickih, ali ne i nigrostrijatalnih neurona koji sadrže dopamin, kvetiapin pokazuje selektivnost prema limbickom sustavu. Nakon akutne i kronične primjene, pokazan je minimalan utjecaj kvetiapina u nastanku distonije u kapucin majmuna koji su bili senzibilizirani haloperidolom i u onih koji prethodno nisu bili izloženi lijeku (vidjeti dio 4.8.).

Klinička djelotvornost

Shizofrenija

U tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja, nije postojala razlika u incidenciji EPS-a ili potrebi za istodobnom primjenom antikolinergika među skupinama u kojima su bolesnici sa shizofrenijom uzimali različite doze kvetiapina ili placebo.

U placebom kontroliranom ispitivanju s fiksnim dozama kvetiapina (u rasponu od 75 do 750 mg dnevno), nije se pokazalo povećanje EPS-a kao niti potreba za istodobnom primjenom antikolinergika. Dugotrajna djelotvornost kvetiapina u obliku tableta s trenutnim oslobađanjem u prevenciji relapsa shizofrenije nije bila potvrđena u slijepim kliničkim ispitivanjima. U otvorenim ispitivanjima, u bolesnika sa shizofrenijom koji su prvobitno reagirali na liječenje, kvetiapin je bio učinkovit u održavanju kliničkog poboljšanja tijekom kontinuiranog liječenja, što ukazuje na dugotrajnu djelotvornost.

Bipolarni poremećaj

U četiri placebom kontrolirana klinička ispitivanja, čiji je cilj bio procjena različitih doza kvetiapina (sve do doze od 800 mg dnevno) u liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda (u monoterapiji s dvije doze, kao i u kombinaciji s litijem ili divalproksom), nisu uočene razlike u incidenciji EPS-a ili potrebi za istodobnom primjenom antikolinergika između skupina koje su uzimale kvetiapin ili placebo.

U liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda u dva monoterapijska ispitivanja, kvetiapin je pokazao superiornu djelotvornost nad placebo u smanjenju maničnih simptoma u trećem i dvanaestom tjednu. Ne postoje podaci iz dugotrajnih ispitivanja koji dokazuju učinkovitost kvetiapina u sprječavanju naknadnih maničnih ili depresivnih epizoda. Podaci o djelotvornosti kvetiapina u kombinaciji s divalproksom ili litijem u akutnom liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda u trećem i šestom tjednu su ograničeni, iako je kombinirano liječenje bilo dobro podnošljivo. U jednom od ispitivanja, podaci pokazuju aditivni učinak u trećem tjednu, dok drugo ispitivanje nije pokazalo aditivni učinak u šestom tjednu.

Medijan doze kvetiapina primijenjene u zadnjem tjednu u bolesnika koji su odgovorili na liječenje iznosio je otprilike 600 mg dnevno, a otprilike 85 % bolesnika uzimalo je doze u rasponu od 400 do 800 mg dnevno.

U četiri klinička ispitivanja u trajanju od 8 tjedana, u bolesnika s umjerenim do teškim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju tipa I ili tipa II, kvetiapin u obliku tableta s trenutnim oslobađanjem u dozama od 300 mg i 600 mg se pokazao značajno superiornijim od placebo u relevantnim mjerama ishoda: srednjem poboljšanju na MADRS (*Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*) ljestvici i odgovoru definiranom kao najmanje 50 % poboljšanja u ukupnom MADRS zbroju bodova u odnosu na početni rezultat. Nije bilo razlike u opsegu učinka između bolesnika koji su uzimali 300 ili 600 mg kvetiapina u obliku tableta s trenutnim oslobađanjem.

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

Provedena su dva ispitivanja u kojima se procjenjivao kvetiapin u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja u svrhu sprječavanja ponovne pojave bolesti u bolesnika s maničnim, depresivnim ili mješovitim epizodama. Kombinacija s kvetiapienom se pokazala superiornijom u odnosu na monoterapiju

H A L M E D
27 - 11 - 2024
O D O B R E N O

stabilizatorima raspoloženja u produljenju vremena do ponovne pojave bilo koje epizode (manične, mješovite ili depresivne). Kvetiapin je primjenjivan dva puta dnevno u ukupnoj dnevnoj dozi od 400 do 800 mg, u kombinaciji s litijem ili valproatom.

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

U jednom dugotrajnom ispitivanju (do dvije godine liječenja), u kojem je evaluirano sprječavanje ponovne pojave bolesti u bolesnika s maničnim, depresivnim ili mješovitim epizodama u bipolarnom poremećaju tipa I, kvetiapin je bio superiorniji u odnosu na placebo u produljenju vremena do ponovne pojave bilo koje epizode poremećaja raspoloženja (manične, mješovite ili depresivne). Broj bolesnika s epizodom poremećaja raspoloženja iznosio je 91 (22,5 %) u skupini koja je uzimala kvetiapin, 208 (51,5 %) u placebo skupini i 95 (26,1 %) u skupini koja je uzimala litij. Kada se u bolesnika, u kojih je došlo do odgovora na kvetiapin, uspoređivao nastavak liječenja kvetiapienom u odnosu na prelazak na liječenje litijem, pokazalo se da prelazak na liječenje litijem nije povezan s produljenjem vremena do ponovne pojave epizode poremećaja raspoloženja.

Klinička ispitivanja su pokazala da je kvetiapin učinkovit u liječenju shizofrenije i manije kada se uzima dva puta dnevno, iako je poluvrijeme eliminacije kvetiapina približno 7 sati. Rezultati ispitivanja u kojima je korištena pozitronska emisijska tomografija (PET), pokazuju da kvetiapin ostaje vezan za 5-HT₂ i D₂ receptore do 12 sati.

Sigurnost i djelotvornost primjene dnevnih doza većih od 800 mg nisu ispitivane.

Klinička sigurnost

U kratkotrajnim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima shizofrenije i bipolarnu manije, skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma bila je slična između skupina koje su uzimale kvetiapin ili placebo (shizofrenija: 7,8 % za kvetiapin i 8,0 % za placebo; bipolarna manija: 11,2 % za kvetiapin i 11,4 % za placebo). Veće stope ekstrapiramidnih simptoma uočene su u bolesnika liječenih kvetiapienom, u usporedbi s onima liječenima placebo, u kratkotrajnim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima velikog depresivnog poremećaja i bipolarnu depresije. U kratkotrajnim, placebo kontroliranim ispitivanjima bipolarnu depresije, skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma bila je 8,9 % za kvetiapin u odnosu na 3,8 % za placebo. U kratkotrajnim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima monoterapije u velikom depresivnom poremećaju, skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma je bila 5,4 % za kvetiapin u obliku tableta s produljenim oslobađanjem u odnosu na 3,2 % za placebo. U kratkotrajnim, placebo kontroliranim monoterapijskim kliničkim ispitivanjima u starijih bolesnika s velikim depresivnim poremećajem, skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma je bila 9,0 % za kvetiapin u obliku tableta s produljenim oslobađanjem u odnosu na 2,3 % za placebo. U bipolarnu depresiji i velikom depresivnom poremećaju, incidencija pojedinih štetnih događaja (npr. akatizija, ekstrapiramidni poremećaj, tremor, diskinezija, distonija, nemir, nevoljne mišićne kontrakcije, psihomotorna hiperaktivnost i mišićna rigidnost) nije prelazila 4 % niti u jednoj ispitivanoj skupini.

U kratkotrajnim, placebo kontroliranim ispitivanjima (u rasponu od 3 do 8 tjedana) s fiksnim dnevnim dozama kvetiapina (50-800 mg), srednja vrijednost povećanja tjelesne težine u bolesnika liječenih kvetiapienom je varirala od 0,8 kg za dnevnu dozu od 50 mg do 1,4 kg za dnevnu dozu od 600 mg (s nižim prirastom za dnevnu dozu od 800 mg), u usporedbi s 0,2 kg u bolesnika koji su uzimali placebo. Postotak bolesnika liječenih kvetiapienom s povećanjem tjelesne težine ≥ 7 % varira od 5,3 % za dnevnu dozu od 50 mg do 15,5 % za dnevnu dozu od 400 mg (s nižim prirastom za dnevne doze od 600 i 800 mg), u usporedbi s 3,7 % za bolesnike koji su uzimali placebo.

Šestotjedno randomizirano ispitivanje, u kojem se uspoređivala kombinirana primjena litija i kvetiapina u obliku tableta s produljenim oslobađanjem naspram placeba i kvetiapina u odraslih bolesnika s akutnom manijom, pokazalo je da kombinacija kvetiapina i litija uzrokuje više štetnih događaja u odnosu na kombinaciju kvetiapina i placeba (63 % naspram 48 %). Rezultati sigurnosti primjene pokazali su i veću incidenciju ekstrapiramidnih simptoma (16,8 % u skupini kojoj je primjenjivan litij naspram 6,6 % u skupini kojoj je primjenjivan placebo), osobito tremor (15,6 % naspram 4,9 %). Incidencija somnolencije (12,7 % naspram 5,5 %) i postotak bolesnika s povećanjem tjelesne težine ≥ 7 % na kraju liječenja (8,0 % naspram 4,7 %) također su bili veći u skupini koja je uzimala kombinaciju kvetiapina i litija, u odnosu na skupinu koja je uzimala kombinaciju kvetiapina i placeba.

Dugotrajnija ispitivanja prevencije relapsa imala su i razdoblje otvorenog tipa (u rasponu od 4 do 36 tjedana) tijekom kojeg su bolesnici liječeni kvetiapienom, nakon čega je slijedilo razdoblje povlačenja u kojem su ispitanici randomizirani u skupine s kvetiapienom ili placeboom. U bolesnika koji su randomizirani u skupinu s kvetiapienom, srednja vrijednost povećanja tjelesne težine bila je 2,56 kg tijekom razdoblja ispitivanja otvorenog tipa, odnosno 3,22 kg do 48. tjedna randomizacijskog razdoblja, u usporedbi s početnim vrijednostima. U bolesnika koji su randomizirani u skupinu s placeboom, srednja vrijednost povećanja tjelesne težine bila je 2,39 kg tijekom otvorenog razdoblja ispitivanja, odnosno 0,89 kg do 48. tjedna randomizacijskog razdoblja, u usporedbi s početnim vrijednostima.

U placeboom kontroliranim ispitivanjima starijih bolesnika sa psihozom koja je povezana s demencijom, incidencija cerebrovaskularnih štetnih događaja na 100 bolesnik-godina nije bila veća u bolesnika liječenih kvetiapienom, u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo.

U svim kratkotrajnim, placeboom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je kvetiapien primjenjivan kao monoterapija, incidencija najmanje jedne pojave pomaka broja neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$ prije početka liječenja na $< 1,5 \times 10^9/L$, je bila 1,9 % u skupini bolesnika koji su liječeni kvetiapienom u usporedbi s 1,5 % u bolesnika liječenih placeboom. Incidencija pomaka na $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ bila je jednaka (0,2 %) u obje skupine bolesnika. U svim kliničkim ispitivanjima (placebom kontroliranim, otvorenim ispitivanjima, ispitivanjima s aktivnim lijekom komparatorom), incidencija najmanje jedne pojave pomaka broja neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$ prije početka liječenja na $< 1,5 \times 10^9/L$ je bila 2,9 %, a na $< 0,5 \times 10^9/L$ je iznosila 0,21 % u bolesnika liječenih kvetiapienom.

Liječenje kvetiapienom je povezano s o dozi ovisnim sniženjem razine hormona štitnjače. Incidencija pomaka TSH je bila 3,2 % za kvetiapien te 2,7 % za placebo. Incidencija recipročnih, potencijalno klinički značajnih pomaka T3 ili T4 i TSH u ovim ispitivanjima je bila rijetka, a zapažene promjene u razinama hormona štitnjače nisu bile povezane s klinički simptomatskim hipotireoidizmom. Sniženje ukupnog i slobodnog T4 je bilo maksimalno unutar prvih šest tjedana liječenja kvetiapienom, bez daljnjeg sniženja tijekom dugotrajnog liječenja. U približno 2/3 slučajeva, prestanak liječenja kvetiapienom je bio povezan s obratom učinka na ukupni i slobodni T4, bez obzira na trajanje liječenja.

Katarakta/zamućenje leće

U kliničkom ispitivanju u kojem je procjenjivan kataraktogeni potencijal kvetiapina (200-800 mg/dan), u odnosu na risperidon (2-8 mg), u bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, postotak bolesnika s povećanim stupnjem замуćenja leće tijekom barem 21 mjeseca izloženosti bio je manji uslijed uzimanja kvetiapina (4 %), u usporedbi sa risperidonom (10 %).

Pedijatrijska populacija

Klinička djelotvornost

U trotjednom placeboom kontroliranom ispitivanju, ispitivane su djelotvornost i sigurnost primjene kvetiapina u liječenju manije (284 bolesnika iz SAD-a u dobi 10-17 godina). Otprilike 45 % populacije bolesnika je imalo dodatno dijagnosticiran ADHD. Dodatno je provedeno šestotjedno placeboom kontrolirano ispitivanje u liječenju shizofrenije (222 bolesnika u dobi 13-17 godina). U oba ispitivanja

H A L M E D
27 - 11 - 2024
O D O B R E N O

isključeni su bolesnici s poznatim nedostatkom odgovora na kvetiapin. Liječenje kvetiapiinom započeto je dnevnom dozom od 50 mg, drugi dan doza je povišena na 100 mg te je dalje titrirana dnevnim povećanjem od 100 mg (primijenjeno dva ili tri puta dnevno) do ciljane doze (manija 400-600 mg dnevno; shizofrenija 400-800 mg dnevno).

U ispitivanju manije, razlika u srednjoj vrijednosti promjene (određeno metodom najmanjih kvadrata – engl. *least squares*, LS) u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata bodovanja YMRS (*Young Mania Rating Scale*) ljestvice (djelatna tvar minus placebo) bila je –5,21 za kvetiapin u dnevnoj dozi od 400 mg i –6,56 za kvetiapin u dnevnoj dozi od 600 mg. Stopa odgovora (YMRS poboljšanje ≥ 50 %) bila je 64 % za kvetiapin u dnevnoj dozi od 400 mg, 58 % za kvetiapin u dnevnoj dozi od 600 mg i 37 % za placebo.

U ispitivanju shizofrenije, razlika u LS srednjoj vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata bodovanja PANSS ljestvice (djelatna tvar minus placebo) iznosila je –8,16 za kvetiapin u dnevnoj dozi od 400 mg i –9,29 za kvetiapin u dnevnoj dozi od 800 mg. Niti manja (400 mg dnevno), niti veća (800 mg dnevno) doza kvetiapina nisu bile superiornije nad placebo, uzimajući u obzir postotak bolesnika u kojih je došlo do odgovora na liječenje, definiran kao ≥ 30 % smanjenje od početne vrijednosti ukupnog rezultata na PANSS ljestvici. I u bolesnika s manijom i u bolesnika sa shizofrenijom, veće doze rezultirale su brožčano nižom stopom odgovora.

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

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

Klinička sigurnost

U prethodno opisanim kratkotrajnim pedijatrijskim ispitivanjima kvetiapina, stope ekstrapiramidnih simptoma u aktivno liječenim skupinama, u odnosu na skupine koje su uzimale placebo, bile su sljedeće: 12,9 % naspram 5,3 % u shizofreniji, 3,6 % naspram 1,1 % u bipolarnoj maniji te 1,1 % naspram 0 % u bipolarnoj depresiji. Stope povećanja tjelesne težine za ≥ 7 % od početne vrijednosti u aktivno liječenim skupinama, u odnosu na skupine koje su uzimale placebo, bile su sljedeće: 17 % naspram 2,5 % u shizofreniji i bipolarnoj maniji te 13,7 % naspram 6,8 % u bipolarnoj depresiji. Stope događaja povezanih sa samoubojstvom u aktivno liječenim skupinama, u odnosu na skupine koje su uzimale placebo, bile su sljedeće: 1,4 % naspram 1,3 % u shizofreniji, 1,0 % naspram 0 % u bipolarnoj maniji te 1,1 % naspram 0 % u bipolarnoj depresiji. Tijekom produljene faze praćenja nakon liječenja u ispitivanju u bipolarnoj depresiji, u dva bolesnika zabilježeni su dodatni događaji povezani sa samoubojstvom, od kojih se jedan bolesnik u vrijeme događaja liječio kvetiapiinom.

Dugotrajna sigurnost

U otvorenom produžetku akutnih ispitivanja (380 bolesnika) u trajanju od 26 tjedana, s fleksibilnim dnevnim doziranjem kvetiapina u rasponu od 400 do 800 mg, dobiveni su dodatni sigurnosni podaci. Povišenje krvnog tlaka prijavljeno je u djece i adolescenata, a povećani apetit, ekstrapiramidni simptomi i povišenje serumskog prolaktina prijavljeni su s većom učestalošću u djece i adolescenata nego u odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). U vezi s povećanjem tjelesne težine (nakon korekcije za normalan rast), kao mjera klinički značajne promjene koristilo se povećanje od najmanje 0,5 standardne devijacije od početne vrijednosti indeksa tjelesne težine (BMI), a ono je zabilježeno u 18,3 % bolesnika liječenih kvetiapiinom tijekom najmanje 26 tjedana.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Kvetiapin se nakon primjene kroz usta dobro apsorbira i opsežno metabolizira. Uzimanje s hranom značajno ne utječe na bioraspoloživost kvetiapina. Vršne molarne koncentracije aktivnog metabolita norkvetiapina u stanju dinamičke ravnoteže iznose 35 % od vrijednosti za kvetiapin. Farmakokinetika kvetiapina i norkvetiapina je linearna unutar terapijskog raspona doza.

Distribucija

Približno 83 % kvetiapina vezano je za proteine plazme.

Biotransformacija

Kvetiapin se opsežno metabolizira u jetri. Nakon primjene radioaktivnog kvetiapina, manje od 5 % nepromijenjenog lijeka pronađeno je u urinu i stolici.

In vitro ispitivanja ustanovila su da je citokrom P450 3A4 (CYP3A4) osnovni enzim odgovoran za metabolizam kvetiapina. Norkvetiapin se uglavnom stvara i eliminira putem CYP3A4.

U *in vitro* uvjetima, kvetiapin i nekoliko njegovih metabolita (uključujući norkvetiapin) pokazali su se kao slabi inhibitori humanog citokroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Inhibicija CYP-a *in vitro* zabilježena je samo kod koncentracija približno 5-50 puta viših od onih zabilježenih nakon primjene dnevnih doza od 300 do 800 mg u ljudi. Na osnovi ovih *in vitro* rezultata, nije vjerojatno da će istodobna primjena kvetiapina s drugim lijekovima izazvati klinički značajnu inhibiciju citokroma P450 i metabolizma drugih lijekova. Ispitivanja na životinjama pokazala su da kvetiapin može inducirati citokrom P450. Međutim, u zasebnom ispitivanju interakcija u psihotičnih bolesnika, nije dokazana povećana aktivnost citokroma P450 nakon primjene kvetiapina.

Eliminacija

Poluvremena eliminacije kvetiapina i norkvetiapina iznose približno 7, odnosno 12 sati.

Prosječni molarni udio slobodnog kvetiapina i norkvetiapina, izlučenih u urinu, je manji od 5 %.

Od ukupne radioaktivnosti, približno 73 % izlučuje se u urinu, a 21 % u stolici.

Posebne skupine bolesnika

Spol

Farmakokinetika kvetiapina ne razlikuje se u muškaraca i žena.

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Srednja vrijednost klirensa kvetiapina smanjena je za otprilike 25 % u bolesnika s poznatim oštećenjem funkcije jetre (stabilna ciroza jetre uzrokovana alkoholom).

Budući da se kvetiapin opsežno metabolizira u jetri, očekuje se povećana izloženost kvetiapinu u populaciji s oštećenjem funkcije jetre. U tih bolesnika može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci dobiveni su na uzorku od devetero djece u dobi od 10 do 12 godina i 12 adolescenata, koji su uzimali dozu od 400 mg kvetiapina dva puta dnevno. U stanju dinamičke ravnoteže, razina normaliziranog kvetiapina u plazmi djece i adolescenata (10-17 godina) uglavnom je bila slična onoj u odraslih, iako je maksimalna koncentracija (C_{max}) u djece bila na gornjoj granici raspona zabilježenog u odraslih. Površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) i C_{max} za aktivni metabolit

H A L M E D

27 - 11 - 2024

ODOBRENO

norkvetiopin, bile su više za približno 62 % (AUC) i 49 % (C_{max}) u djece (10-12 godina) te 28 % (AUC) i 14 % (C_{max}) u adolescenata (13-17 godina), u usporedbi s odraslima.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U seriji *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, genotoksičnost nije bila dokazana. U ispitivanjima na laboratorijskim životinjama, pri klinički relevantnim izloženostima lijeku, zabilježeni su sljedeći štetni učinci: taloženje pigmenta unutar štitnjače u štakora; hipertrofija folikularnih stanica štitnjače, sniženje koncentracije T_3 hormona u plazmi, sniženje koncentracije hemoglobina i broja crvenih i bijelih krvnih stanica u makaki majmuna; zamućenje leće i katarakta u psa (vidjeti dio 5.1.). Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

U ispitivanju embriofetalne toksičnosti u kunića, zabilježena je povećana fetalna incidencija karpalne/tarzalne fleksure. Ovaj učinak je bio vidljiv pri razinama izloženosti ženke koje su bile slične ili neznatno veće od izloženosti u ljudi pri maksimalnoj terapijskoj dozi te je bio praćen smanjenim povećanjem tjelesne težine u ženki. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Tabletna jezgra:

hipromeloza
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
laktoza hidrat
kukuruzni škrob
natrijev škroboglikolat, vrste A
magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalična
talk
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film ovojnica:

Q-PIN 25 mg tablete:
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400
sunset yellow (E110)

Q-PIN 100 mg tablete:
željezov oksid, žuti (E172)
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400

Q-PIN 200 mg tablete:
hidroksipropilceluloza

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nema posebnih mjera za čuvanje lijeka.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

60 filmom obloženih tableta u PVC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Q-PIN 25 mg filmom obložene tablete: HR-H-930470823
Q-PIN 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-934244167
Q-PIN 200 mg filmom obložene tablete: HR-H-156822371

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. studenog 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. srpnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. studenoga 2024.

H A L M E D
27 - 11 - 2024
ODOBRENO