

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Tiaquin 100 mg filmom obložene tablete

Tiaquin 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tiaquin 100 mg filmom obložene tablete

Svaka tableta sadrži 100 mg kvetiapina u obliku kvetiapinfumarata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat (42,868 mg).

Tiaquin 200 mg filmom obložene tablete

Svaka tableta sadrži 200 mg kvetiapina u obliku kvetiapinfumarata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat (85,736 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tiaquin 100 mg tablete su žute, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom "J" na jednoj strani i brojem "100" na drugoj strani.

Tiaquin 200 mg tablete su bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s oznakom "J" na jednoj strani i brojem "200" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Tiaquin tablete su indicirane za:

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Za svaku indikaciju postoji drugačiji raspored doziranja. Zbog toga se mora osigurati da bolesnici dobiju jasnu informaciju o prikladnom doziranju za njihovo stanje.

Tiaquin 100 mg tablete nemaju razdjelnu crtu, ne mogu se lomiti te nisu primjenjive za doziranje manje od 100 mg.

Odrasli

Za liječenje shizofrenije

Za liječenje shizofrenije Tiaquin tablete je potrebno uzimati dva puta dnevno. Ukupna dnevna doza tijekom prva četiri dana terapije je 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) i 300 mg (4. dan).

Od četvrtog dana nadalje dozu je potrebno titrirati do uobičajenog učinkovitog raspona doza od 300 do 450 mg/dan. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti kod pojedinog bolesnika, doza se može prilagođavati u rasponu od 150 do 750 mg/dan.

Za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju

Za liječenje maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem, Tiaquin tablete potrebno je uzimati dva puta dnevno. Ukupna dnevna doza tijekom prva četiri dana je 100 mg (1. dan), 200 mg (2. dan), 300 mg (3. dan) i 400 mg (4. dan). Doza se dalje do 6. dana smije povećavati do 800 mg na dan i to za najviše po 200 mg na dan.

Doza se može prilagođavati ovisno o kliničkom odgovoru na liječenje i podnošljivosti lijeka kod pojedinog bolesnika i to u rasponu od 200 do 800 mg dnevno. Uobičajena učinkovita doza se kreće u rasponu od 400 do 800 mg dnevno.

Za liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju

Tiaquin tablete je potrebno uzimati jednom dnevno prije spavanja. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana terapije iznosi kako slijedi: 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) i 300 mg (4. dan). Preporučena dnevna doza je 300 mg.

Tijekom kliničkih ispitivanja nije zabilježena dodatna korist doze od 600 mg u odnosu na 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 kod pojedinih bolesnika, u slučaju zabrinutosti oko podnošljivosti lijeka, može razmotriti smanjenje doze na minimum od 200 mg.

Za sprječavanje ponovne pojave epizoda bolesti u bipolarnom poremećaju

Za sprječavanje ponovne pojave maničnih, mješovitih ili depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju, u bolesnika kod kojih je došlo do odgovora na kvetiapin u akutnom liječenju bipolarnog poremećaja, potrebno je nastaviti s uzimanjem jednake doze. Doza se može prilagoditi u rasponu od 300 mg do 800 mg dnevno, primijenjeno dva puta dnevno, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Važno je koristiti najnižu učinkovitu dozu lijeka u terapiji održavanja.

Stariji bolesnici

Kao i u slučaju ostalih antipsihotika, Tiaquin tablete moraju se davati s oprezom naročito tijekom početnog razdoblja doziranja. Brzina titriranja doze možda će trebati biti sporija, a dnevna terapijska doza niža od one koja se primjenjuje u mlađih bolesnika, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Srednja vrijednost plazmatskog klirensa kvetiapina u starijih bolesnika smanjena je za 30-50% u usporedbi s mlađim bolesnicima.

Djelotvornost i sigurnost primjene nije procijenjena u bolesnika starijih od 65 godina koji pate od depresivnih epizoda u okviru bipolarnog poremećaja.

Pedijatrijska populacija

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

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Kvetiapin se opsežno metabolizira u jetri te se stoga mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatim oštećenjem jetrene funkcije, osobito tijekom početnog razdoblja doziranja. U bolesnika s poznatim oštećenjem funkcije jetre terapiju je potrebno početi dozom od 25 mg dnevno. Dozu je potom potrebno svakoga dana povećavati za po 25 do 50 mg dnevno do postizanja učinkovite doze, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti kod pojedinog bolesnika.

Način primjene

Tiaquin tablete se uzimaju s hranom ili bez nje.

Tiaquin 100 mg tablete nemaju razdjelnu crtu, ne mogu se lomiti te nisu primjenjive za doziranje manje od 100 mg.

Dozu lijeka od 50 mg nije moguće postići primjenom ovog lijeka. Dozu lijeka od 50 mg moguće je postići drugim lijekom dostupnim na tržištu koji sadrži kvetiapin u potrebnoj dozi.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je istodobna primjena inhibitora citokroma P450 3A4 kao što su inhibitori HIV proteaze, azolni antimikotici, eritromicin, klaritromicin i nefazodon (vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

S obzirom da Tiaquin tablete imaju nekoliko indikacija, sigurnosni profil lijeka je potrebno razmotriti sukladno dijagnozi pojedinog bolesnika i dozi koja se primjenjuje.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena kvetiapina kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka koji bi poduprli primjenu lijeka u toj dobnoj skupini. Klinička ispitivanja su dodatno pokazala, kako se, uz poznati sigurnosni profil lijeka u odraslih (vidjeti dio 4.8), određeni štetni događaji pojavljuju s većom učestalosti u djece i adolescenata nego u odraslih (povećani apetit, porast serumskog prolaktina, povraćanje, rinitis i sinkopa) ili mogu imati drugačije implikacije u djece i adolescenata (ekstrapiramidalni simptomi i razdražljivost), a zabilježen je i jedan koji prethodno nije primijećen u ispitivanjima u odraslih (porast krvnog tlaka). Primijećene su i promjene u vrijednostima testova funkcije štitne žlijezde u djece i adolescenata.

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

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u kojima su sudjelovala djeca i adolescenti, kvetiapin je bio povezan s većom incidencijom ekstrapiramidalnih simptoma u usporedbi s placebom u bolesnika liječenih zbog shizofrenije, bipolarnu manije i bipolarnu depresije (vidjeti dio 4.8).

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. S obzirom da se poboljšanje ne mora javiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili duže, 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.

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

Druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje kvetiapin također mogu biti povezana s povećanim rizikom od događaja povezanih sa suicidom. Dodatno, ova stanja mogu biti komorbiditet uz velike depresivne epizode. 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 pažljivo nadgledati 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 usporedbi s placebom u bolesnika mlađih od 25 godina.

Bolesnici, naročito oni izloženi visokom riziku, moraju se uz terapiju lijekovima pomno nadzirati, naročito u ranom liječenju i nakon promjena doze. Bolesnike (i 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 u slučaju pojave tih simptoma.

U kratkoročnim placebo 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 placebo (3,0% u odnosu na 0%).

Metabolički rizik

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

Ekstrapiramidalni simptomi

U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima odraslih bolesnika, kvetiapin je povezan s povećanom incidencijom ekstrapiramidalnih simptoma (EPS) u usporedbi s placebo u bolesnika liječenih od velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju (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 koje često prati nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja. Ovo će se najvjerojatnije pojaviti u prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika kod kojih se pojave ovi simptomi povećanje doze može biti štetno.

Tardivna diskinezija

Pojave li se znakovi i simptomi tardivne diskinezije, mora se razmotriti smanjenje doze kvetiapina ili prekid njegovog uzimanja. 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 sličnim 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 2 tjedna od nastupa somnolencije ili dok se simptomi ne poboljšaju. Kod takvih bolesnika će možda biti potrebno razmotriti prekid liječenja.

Ortostatska hipotenzija

Liječenje kvetiapinom je povezano s ortostatskom hipotenzijom i, posljedično, 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 s oprezom primjenjivati kod bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, cerebrovaskularnim bolestima ili drugim stanjima koja povećavaju sklonost hipotenziji. Kvetiapin može izazvati ortostatsku hipotenziju. Ako dođe do toga, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili postupnije titriranje doze, osobito u bolesnika s podležecom kardiovaskularnom bolešću.

Sindrom apneje u snu

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

Napadaji

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije uočena razlika u incidenciji napadaja između bolesnika koji su uzimali kvetiapin i onih koji su uzimali placebo. Nema dostupnih podataka o incidenciji napadaja kod bolesnika s anamnezom takvih poremećaja. Kao i kada je riječ o ostalim antipsihoticima, savjetuje se oprez pri liječenju bolesnika s anamnezom napadaja (vidjeti dio 4.8).

Neuroleptički maligni sindrom

Pojava neuroleptičkog malignog sindroma povezuje se s uzimanjem antipsihotika, uključujući kvetiapin (vidjeti dio 4.8). Klinički znakovi uključuju: hipertermiju, promijenjen mentalni status, mišićnu ukočenost, nestabilnost autonomnog živčanog sustava i povišenu vrijednost kreatin-fosfokinaze. U slučaju pojave ovih znakova liječenje kvetiapinom mora se prekinuti i poduzeti odgovarajuće medicinske mjere.

Teška neutropenija i agranulocitoza

U kliničkim ispitivanjima s kvetiapinom prijavljena je teška neutropenija (broj neutrofila $<0.5 \times 10^9/L$). U većini slučajeva teška neutropenija se javljala unutar nekoliko mjeseci od početka liječenja bez jasne povezanosti s primijenjenom dozom lijeka. Tijekom primjene nakon stavljanja lijeka u promet, neki slučajevi su bili fatalni. Mogući faktori rizika za pojavu neutropenije su postojeći niži broj bijelih krvnih stanica (leukocita), kao i neutropenija uzrokovana lijekovima u anamnezi bolesnika. Ipak, bilo je slučajeva pojave kod bolesnika bez prethodno postojećih faktora rizika. Primjena kvetiapina mora se prekinuti kod bolesnika s brojem neutrofila $<1,0 \times 10^9/L$. Bolesnike se mora pratiti kako bi se na vrijeme uočili znakovi i simptomi infekcije, te se mora kontrolirati broj neutrofila (dok ne premaše broj od $1,5 \times 10^9/L$) (vidjeti dio 5.1).

Na neutropeniju je potrebno posumnjati u bolesnika koji imaju infekciju ili vrućicu, osobito u odsutnosti očitih predisponirajućih faktora, te ju je potrebno liječiti kako je klinički prikladno.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah prijave pojavu znakova/simptoma koji odgovaraju agranulocitozi ili infekciji (npr. vrućicu, slabost, letargiju ili grlobolju) u bilo kojem trenutku tijekom terapije ovim lijekom. U tih bolesnika treba odmah provjeriti broj bijelih krvnih stanica i apsolutan broj neutrofila, osobito ako ne postoje predisponirajući faktori.

Antikolinergički (muskarinski) učinci

Norkvetiapin, aktivni metabolit kvetiapina, ima umjeren do jak afinitet za nekoliko podvrsta muskarinskih receptora. To doprinosi razvoju nuspojava koje su posljedica antikolinergičkih učinaka kada se kvetiapin uzima u preporučenim dozama, kada se uzima istodobno s drugim lijekovima koji imaju antikolinergičke učinke i u slučaju predoziranja. Kvetiapin treba uzimati s oprezom u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove s antikolinergičkim (muskarinskim) učincima. Kvetiapin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s trenutnom dijagnozom ili prijašnjom poviješću bolesti zadržavanja urina, klinički značajne hipertrofije prostate, opstrukcije crijeva ili povezanih stanja, povećanog intraokularnog tlaka ili glaukoma uskog kuta (vidjeti dijelove 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

Interakcije

Vidjeti i dio 4.5.

Istodobna primjena kvetiapina i jakih induktora jetrenih enzima, poput karbamazepina ili fenitoina, znatno smanjuje koncentraciju kvetiapina u plazmi što može utjecati na učinkovitost terapije kvetiapinom.

Liječenje kvetiapinom u bolesnika koji se liječe induktorima jetrenih enzima smije se započeti samo ako liječnik smatra da korist liječenja kvetiapinom nadvladava rizik prestanka liječenja induktorom jetrenih enzima. Važno je da se promjene u doziranju induktora jetrenih enzima provode postupno te da se, ukoliko je potrebno, induktor jetrenih enzima zamijeni nekim ne-induktorom (npr. natrijev valproat).

Tjelesna težina

Povećanje tjelesne težine je prijavljeno kod bolesnika liječenih kvetiapinom, i mora se nadzirati i poduzimati odgovarajuće kliničke mjere, u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Hiperglikemija

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

Lipidi

Tijekom kliničkih ispitivanja kvetiapina primijećen je porast razine triglicerida i LDL-a i ukupnog kolesterola, te smanjenje razine HDL-kolesterola (vidjeti dio 4.8). Promjene razine lipida potrebno je liječiti u skladu s kliničkom praksom.

QT prolongacija

U kliničkim ispitivanjima kao i tijekom terapijske primjene lijeka sukladno Sažetku opisa svojstava lijeka, uzimanje kvetiapina nije bilo povezano s trajnim produženjem apsolutnog QT -intervala. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je produljenje QT-intervalu tijekom primjene kvetiapina u terapijskim dozama (vidjeti dio 4.8) i prilikom predoziranja (vidjeti dio 4.9). Kao i prilikom primjene drugih antipsihotika, nužan je oprez pri propisivanju kvetiapina u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima ili 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 produžuju QT-interval te pri istodobnoj primjeni neuroleptika, naročito u starijih, u bolesnika: s kongenitalnim sindromom produljenog QT-intervalu, 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; međutim, nije utvrđena njihova uzročna povezanost s kvetiapienom. U bolesnika u kojih se sumnja na kardiomiopatiju ili miokarditis treba ponovno procijeniti liječenje kvetiapienom.

Reakcije ustezanja

Akutni simptomi ustezanja lijeka uključuju mučninu, povraćanje, glavobolju, proljev, omaglicu, razdražljivost i nesanicu, opisani su u slučajevima naglog prekida terapije kvetiapienom. Stoga se savjetuje postupno prekidanje uzimanja lijeka tijekom perioda od najmanje jednog do dva tjedna (vidjeti dio 4.8).

Stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom

Kvetiapin nije odobren za liječenje psihoze povezane s demencijom.

Približno trostruko povećanje rizika od nastanka cerebrovaskularnih štetnih događaja zabilježeno je u placebom kontroliranim randomiziranim ispitivanjima u populaciji oboljeloj od demencije, uz neke atipične antipsihotike. Mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat. Povećanje rizika ne može se isključiti za druge antipsihotike ili druge populacije bolesnika. Kvetiapin se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s rizičnim faktorima za moždani udar.

U meta-analizi atipičnih antipsihotika, zabilježen je povećani rizik od smrti kod starijih bolesnika oboljelih od psihoze povezane s demencijom u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je uzimala placebo. Međutim, u dva desetotjedna ispitivanja s kvetiapienom u kojem je placebo korišten kao kontrola, u istoj populaciji bolesnika (n=710; prosječna starost: 83 godine, raspon: 56-99 godina), incidencija smrtnih ishoda u skupini bolesnika koji su uzimali kvetiapin iznosila je 5,5% u usporedbi s 3,2% u skupini koja je primala placebo. U ovim ispitivanjima bolesnici su umrli od različitih uzroka koji su bili u skladu s očekivanjima za tu populaciju.

Disfagija

Disfagija (vidjeti dio 4.8) je zabilježena tijekom liječenja kvetiapiinom. Kvetiapiin se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika kod kojih postoji rizik od razvoja aspiracijske upale pluća.

Konstipacija i opstrukcija crijeva

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

Venska tromboembolija (VTE)

Tijekom primjene antipsihotika zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Kod 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 kvetiapiinom te poduzeti preventivne mjere.

Pankreatitis

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

Pogrešna primjena i zlouporaba

Prijavljeni su slučajevi pogrešne primjene i zlouporabe. Potreban je oprez kada se kvetiapiin propisuje bolesnicima s poviješću zlouporabe alkohola ili droga.

Dodatne informacije

Podaci o primjeni kvetiapina, u kombinaciji s divalproksom ili litijem, u liječenju akutnih umjerenih do teških maničnih epizoda ograničeni su, no kombinirana terapija dobro se podnosi (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Podaci su pokazali aditivni učinak kombinacije u trećem tjednu liječenja.

Laktoza

Tiaquin tablete sadrže laktozu pa bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem intolerancije galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati Tiaquin tablete.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Potreban je oprez kod liječenja bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji imaju antikolinergičke (muskarinske) učinke (vidjeti dio 4.4).

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je enzim koji je prvenstveno odgovoran za metabolizam kvetiapina posredovan citokromom P450. U ispitivanju interakcija, provedenom na skupini zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena kvetiapina (u dozi od 25 mg) s ketokonazolom, inhibitorom CYP3A4, uzrokovala je peterostruko do osmerostruko povećanje površine ispod krivulje koncentracija- vrijeme za kvetiapiin (AUC; od engl. Area Under Curve). Na osnovi toga, kontraindicirana je istodobna uporaba kvetiapina s CYP3A4 inhibitorima. Također se ne preporuča konzumiranje soka od grejpa tijekom liječenja kvetiapiinom.

U ispitivanju na bolesnicima s ciljem procjene farmakokinetike kvetiapina, primjenjenog u višekratnim dozama prije i za trajanja liječenja karbamazepinom (poznatim induktorom jetrenih enzima), istodobna primjena karbamazepina značajno je povećala klirens kvetiapina. Ovo povećanje klirensa smanjilo je sustavnu izloženost kvetiapiinu (određenu preko AUC-a) i to na prosječno 13% izloženosti tijekom primjene samog kvetiapina; premda je kod nekih bolesnika ovaj učinak bio još

izraženiji. Kao posljedica te interakcije, može doći do smanjenja koncentracije kvetiapina u plazmi, što može utjecati na djelotvornost liječenja kvetiapienom. Istodobnim uzimanjem kvetiapina i fenitoina (drugog induktora mikrosomskih 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 od primjene kvetiapina premašuju rizike od prekida terapije induktorom jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postepeno, te ako je neophodno, zamjeni s lijekom koji nije induktor (npr. natrijev valproat) (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetika kvetiapina nije se znatnije promijenila kad se uzimao istodobno s antidepresivom imipraminom (poznati inhibitor CYP2D6) ili fluoksetinom (poznati inhibitor CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetika kvetiapina nije se znatnije promijenila kad se uzimao istodobno s antipsihoticima risperidonom ili haloperidolom. Istodobna uporaba kvetiapina i tioridazina povećala je, međutim, klirens kvetiapina za približno 70%.

Farmakokinetika kvetiapina nije se promijenila nakon istodobne primjene s cimetidinom.

Farmakokinetika litija nije se promijenila kad se davao istodobno s kvetiapienom.

U šestotjednom randomiziranom ispitivanju u kojem se uspoređivala primjena litija i kvetiapin tableta s produljenim oslobađanjem naspram placeba i kvetiapin tableta s produljenim oslobađanjem u odraslih bolesnika s akutnom manijom, opažena je veća incidencija ekstrapiramidnih događaja (osobito tremora), somnolencije i povećanja tjelesne težine u skupini kojoj je dodavan litij u odnosu na skupinu kojoj je dodavan placebo (vidjeti dio 5.1).

Farmakokinetika natrijeva valproata i kvetiapina nije se izmijenila u klinički značajnome opsegu kad su se istodobno primjenjivali. Retrospektivna studija kod djece i adolescenata koji su primali valproat, kvetiapin ili oba lijeka, pokazala je veću incidenciju leukopenije i neutropenije u skupini koja je primala kombinaciju tih lijekova u odnosu na monoterapijske skupine.

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s često korištenim kardiovaskularnim lijekovima.

Oprez je nužan 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 kod bolesnika koji su uzimali kvetiapin. Preporučuje se potvrda upitnih rezultata probirnih imunotestova prikladnom kromatografskom tehnikom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Prvo tromjesečje

Umjerena količina objavljenih podataka o izloženim trudnoćama (tj. između 300 i 1000 ishoda trudnoće), uključujući pojedinačne prijave i neka opservacijska ispitivanja, ne ukazuju na povećan rizik od malformacija uzrokovanih liječenjem. Međutim, na temelju svih dostupnih podataka ne može se donijeti konačan zaključak. Istraživanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se kvetiapin u trudnoći smije primjenjivati samo ako koristi liječenja opravdavaju moguće rizike.

Treće tromjesečje

Kod novorođenčadi izložene antipsihoticima (uključujući i kvetiapin) tijekom trećeg trimestra trudnoće postoji rizik od nuspojava uključujući ekstrapiramidalne i/ili simptome ustezanja koji mogu varirati u težini i trajanju nakon poroda. Prijavljeni su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distress, ili poremećaj hranjenja. Stoga se novorođenčad mora pomno nadzirati.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Tablični popis nuspojava

U tablici 1 niže, incidencija nuspojava povezanih s uzimanjem kvetiapina navedena je u skladu s preporukama radne skupine Vijeća međunarodnih organizacija za medicinske znanosti (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS III Working Group; 1995).

Tablica 1. Nuspojave povezane s liječenjem kvetiapienom.

Niže navedene nuspojave razvrstane su prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>Vrlo često:</i>	smanjena razina hemoglobina ²²
	<i>Često:</i>	leukopenija ^{1,28} , smanjen broj neutrofila, povišena razina eozinofila ²⁷
	<i>Manje često:</i>	neutropenija ¹ , trombocitopenija, anemija, smanjen broj trombocita ¹³
	<i>Rijetko:</i>	agranulocitoza ²⁶
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Manje često:</i>	preosjetljivost (uključujući alergijske reakcije kože)
	<i>Vrlo rijetko:</i>	anafilaktička reakcija ⁵
Endokrini poremećaji	<i>Često:</i>	hiperprolaktinemija ¹⁵ , sniženje ukupnog T ₄ ²⁴ , sniženje slobodnog T ₄ ²⁴ , sniženje ukupnog T ₃ ²⁴ , povišenje TSH ²⁴
	<i>Manje često:</i>	sniženje slobodnog T ₃ ²⁴ , hipotireoidizam ²¹
	<i>Vrlo rijetko:</i>	neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>Vrlo često:</i>	povišene razine serumskih triglicerida ^{10,30} , povišeni ukupni kolesterol (uglavnom LDL kolesterol) ^{11,30} , smanjenje HDL kolesterola ^{17,30} , povećanje tjelesne težine ^{8,30}
	<i>Često:</i>	povećani apetit, povišenje glukoze u krvi do hiperglikemijskih razina ^{6,30}
	<i>Manje često:</i>	Hiponatrijemija ¹⁹ , dijabetes mellitus ^{1,5}

		egzacerbacija šećerne bolesti
	<i>Rijetko:</i>	metabolički sindrom ²⁹
<i>Psijihijatrijski poremećaji</i>	<i>Često:</i>	neuobičajeni snovi i noćne more, suicidalne misli i suicidalno ponašanje ²⁰
	<i>Rijetko:</i>	somnambulizam i srodne reakcije poput govora u snu i poremećaja prehrane povezanog sa spavanjem
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	<i>Vrlo često:</i>	omaglica ^{4,16} , somnolencija ^{2,16} , glavobolja, ekstrapiramidalni simptomi ^{1,21}
	<i>Često:</i>	dizartrija
	<i>Manje često:</i>	napadaji ¹ , sindrom nemirnih nogu, tardivna diskinezija ^{1,5} , sinkopa ^{4,16}
<i>Srčani poremećaji</i>	<i>Često:</i>	tahikardija ⁴ , palpitacije ²³
	<i>Manje često:</i>	produljenje QT intervala ^{1,12,18} , bradikardija ³²
<i>Poremećaji oka</i>	<i>Često:</i>	zamagljen vid
<i>Krvožilni poremećaji</i>	<i>Često:</i>	ortostatska hipotenzija ^{4,16}
	<i>Rijetko:</i>	venska tromboembolija ¹
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>	<i>Često:</i>	dispneja ²³
	<i>Manje često:</i>	rinitis
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	<i>Vrlo često:</i>	suha usta
	<i>Često:</i>	konstipacija, dispepsija, povraćanje ²⁵
	<i>Manje često:</i>	disfagija ⁷
	<i>Rijetko:</i>	pankreatitis ¹ , opstrukcija crijeva/ileus
<i>Poremećaji jetre i žuč</i>	<i>Često:</i>	povišenje razine serumske alanin aminotransferaze (ALT) ³ , povišenje razina gama-GT ³
	<i>Manje često:</i>	povišenje razine serumske aspartat aminotransferaze (AST) ³
	<i>Rijetko:</i>	žutica ⁵ , hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	<i>Vrlo rijetko:</i>	angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵
	<i>Nepoznato:</i>	toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	<i>Vrlo rijetko:</i>	rabdomioliza
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	<i>Manje često:</i>	retencija mokraće
<i>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</i>	<i>Nepoznato:</i>	sindrom ustezanja kod novorođenčadi ³¹
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	<i>Manje često:</i>	seksualna disfunkcija
	<i>Rijetko:</i>	prijapizam, galaktoreja, oticanje grudi, menstrualni poremećaj
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	<i>Vrlo često:</i>	simptomi ustezanja (prekida uzimanja lijeka) ^{1,9}
	<i>Često:</i>	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija
	<i>Rijetko:</i>	neuroleptički maligni sindrom ¹ , hipotermija
<i>Pretrage</i>	<i>Rijetko:</i>	porast kreatin fosfokinaze u krvi ¹⁴

1. Vidjeti dio 4.4.

2. Do pojave somnolencije obično dolazi tijekom prva dva tjedna korištenja lijeka i ona općenito prolazi tijekom daljnje primjene kvetiapina.

3. Asimptomatske povećane vrijednosti (pomak s normalnih na >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.

4. 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, posebice tijekom razdoblja početne titracije doze lijeka (vidjeti dio 4.4).
5. Izračun učestalosti ovih nuspojava je temeljen samo na osnovu podataka iz razdoblja 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 uzimanja obroka ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L).
7. Povećanje stope disfagije uzrokovane kvetiapinom u odnosu na placebo je primijećeno samo u kliničkim ispitivanjima u liječenju bipolarnе depresije.
8. Temeljeno na $> 7\%$ povećanju tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost. Pojavljuje se naročito u prvim tjednima liječenja u odraslih.
9. U akutnim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su procjenjivala simptome koji nastaju nakon prekidanja monoterapije kvetiapinom, 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.
10. 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).
11. 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). Povećanje LDL kolesterola od ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) bilo je vrlo često zabilježeno. Srednja vrijednost promjene među bolesnicima koji su imali ovo povećanje je bila 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
12. Vidjeti tekst niže.
13. Barem jednom izmjerena vrijednost 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 u bilo kojem trenutku): $> 20\mu\text{g/L}$ ($> 869,56$ pmol/L) muškarci; $> 30\mu\text{g/L}$ ($> 1304,34$ 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 od < 450 milisekundi do ≥ 450 milisekundi s povećanjem od ≥ 30 milisekundi. U placebo kontroliranim ispitivanjima s kvetiapinom srednja vrijednost promjene i incidencija bolesnika koji imaju klinički značajan pomak je sličan između kvetiapina i placeba.
19. Barem jednom izmjeren pomak sa > 132 mmol/L na ≤ 132 mmol/L.
20. Slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja su prijavljeni za vrijeme terapije kvetiapinom 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 studijama uključujući i produžetke otvorenog tipa. Kod ovih bolesnika, srednja vrijednost maksimalnog smanjenja 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 podležeću srčanu/respiratornu bolest.
24. Temeljeno na pomaku sa normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u ukupnom T4, slobodnom T4, ukupnom T3 i slobodnom T3 su definirani kao $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L), i pomak u TSH je > 5 mIU/L u bilo kojem trenutku.
25. Temeljeno na povećanoj stopi povraćanja kod starijih bolesnika (≥ 65 godina).
26. Na temelju pomaka u neutrofilima sa $\geq 1,5 \times 10^9/L$ 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 sa normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u eozinofilima su definirani kao $> 1 \times 10^9$ stanica/L u bilo kojem trenutku.

28. Temeljeno na pomaku sa normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u leukocitima su definirani kao $\leq 3 \times 10^9$ stanica/L u bilo kojem trenutku.

29. Temeljeno na prijavama štetnog događaja metaboličkog sindroma iz svih kliničkih ispitivanja s kvetiapiinom.

30. Kod nekih bolesnika, u kliničkim studijama primijećena su pogoršanja više od jednog metaboličkog faktora - težine, glukoze u krvi i lipida (vidjeti dio 4.4).

31. Vidjeti dio 4.6.

32. Može se javiti na početku ili ubrzo nakon početka liječenja i biti praćena hipotenzijom i/ili sinkopom. Učestalost je temeljena na izvješćima bradikardije i srodnih događaja u svim kliničkim ispitivanjima s kvetiapiinom.

Pri primjeni neuroleptika zabilježeni su slučajevi produljenja QT-intervalu, ventrikularnih aritmija, iznenadne neobjašnjive smrti, srčanog zastoja i aritmije poznate pod nazivom "torsades de pointes". Navedeni učinci se smatraju svojstvenima svim lijekovima ove farmakološke skupine (učinak klase).

Pedijatrijska populacija

Prethodno opisane nuspojave koje su bile zabilježene u odraslih potrebno je uzeti u obzir i kod djece i adolescenata. U sljedećoj tablici 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.

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

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

<i>Endokrini poremećaji</i>	<i>Vrlo često:</i>	povišene razine prolaktina ¹
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	<i>Vrlo često:</i>	povećani apetit
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	<i>Vrlo često:</i>	ekstrapiramidalni simptomi ^{3,4}
	<i>Često:</i>	sinkopa
<i>Krvožilni poremećaji</i>	<i>Vrlo često:</i>	povišenje krvnog tlaka ²
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja</i>	<i>Često:</i>	rinitis
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	<i>Vrlo često:</i>	povraćanje
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	<i>Često:</i>	razdražljivost ³

1. Razina prolaktina (bolesnici < 18 godina) u bilo kojem trenutku: $> 20 \mu\text{g/L}$ ($> 869,56 \text{ pmol/L}$) muškarci; $> 26 \mu\text{g/L}$ ($> 1130,428 \text{ pmol/L}$) žene. Manje od 1% bolesnika je imalo povećanje razine prolaktina $> 100 \mu\text{g/L}$.

2. Temeljeno na pomacima iznad klinički značajnog praga (preuzeto iz "National Institutes of Health criteria") ili povećanju od $> 20 \text{ mmHg}$ za sistolički ili $> 10 \text{ mmHg}$ za dijastolički krvni tlak u bilo koje vrijeme 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 implikacijama 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

Prijavljeni znaci i simptomi općenito su bili rezultat pojačanih poznatih farmakoloških učinaka djelatne tvari, poput omamljenosti i sedacije, tahikardije, hipotenzije i antikolinergičkih učinaka. Predoziranje može dovesti do produljenja QT-intervalu, napadaja, stanja *status epilepticus*, rabdmiolize, respiratorne depresije, retencije urina, konfuzije, delirija, i/ili agitacije, kome i smrti. Bolesnici s postojećom teškom kardiovaskularnom bolesti mogu biti pod povećanim rizikom od učinaka predoziranja (vidjeti dio 4.4, Ortostatska hipotenzija).

Zbrinjavanje predoziranja

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

Na temelju objavljene literature, bolesnici s delirijem i agitacijom, koji imaju jasan antikolinergički sindrom, mogu biti liječeni fizostigminom, 1-2 mg (pod kontinuiranim EKG monitoringom). To se ne preporučuje kao standardno liječenje, zbog potencijalnog negativnog učinka fizostigmina na srčanu provodljivost. Fizostigmin se može primijeniti ukoliko nema EKG aberacija. Fizostigmin se ne smije primjenjivati u slučaju disritmija, bilo kojeg stupnja srčanog bloka ili proširenja QRS intervala. Premda prevencija apsorpcije pri predoziranju nije istražena, valja razmotriti ispiranje želuca u slučaju jakih trovanja, te ga po mogućnosti valja obaviti unutar prvog sata od ingestije. Potrebno je razmotriti i primjenu aktivnog ugljena.

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, antipsihotici, ATK oznaka: N05A H04

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 serotoninske receptore (5HT₂) i za dopaminske D₁ i D₂ receptore. Upravo ta kombinacija antagonizma između receptora, s većom selektivnosti prema 5HT₂ naspram D₂ receptora, vjeruje se, pridonosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i slabijim ekstrapiramidnim nuspojavama (EPS) kvetiapina u usporedbi s tipičnim antipsihoticima. Kvetiapin i norkvetiapin nemaju značajnijeg afiniteta za receptore benzodiazepina, ali pokazuju visok afinitet za histaminergičke i adrenergičke α₁-receptore i umjeren afinitet za adrenergičke α₂-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 mjesta 5HT_{1A} receptora pridonosi terapijskoj djelotvornosti kvetiapina kao antidepresiva.

Farmakodinamički učinci

Kvetiapin je djelatan u testu antipsihotičke aktivnosti, npr. testu uvjetovanog izbjegavanja. Također blokira aktivnost dopaminskih agonista, što se određuje elektrofiziološki ili promjenama u ponašanju, te povisuje koncentraciju dopaminskih metabolita - neurokemijskih pokazatelja blokade D₂ receptora.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Shizofrenija

U tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja, u bolesnika sa shizofrenijom koji su primali različite doze kvetiapina, nije postojala razlika u incidenciji EPS-a ili potrebi za istodobnom primjenom antikolinergika među skupinama u kojima su bolesnici primali kvetiapin 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 kvetiapin tablete 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 sugerira 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 u skupinama koje su primale kvetiapin u odnosu na one koje su primale placebo.

U liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda u dva monoterapijska ispitivanja, kvetiapin je pokazao superiornu djelotvornost nad placebom u smanjenju maničnih simptoma u trećem i dvanaestom tjednu. Ne postoje podaci iz dugoročnih ispitivanja koji dokazuju učinkovitost kvetiapina u sprječavanju naknadnih maničnih ili depresivnih epizoda. Podaci o djelovanju kvetiapina u kombinaciji s divalproksom ili litijem u akutnom liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda u trećem i šestom tjednu su ograničeni, premda je kombinirano liječenje bilo dobro podnošljivo. Podaci pokazuju aditivni učinak u trećem tjednu. 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 i otprilike 85% bolesnika koji su odgovorili na liječenje primali su 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 bipolarnom poremećaju tipa II, kvetiapin tablete s trenutnim oslobađanjem od 300 mg i 600 mg su se pokazale značajno superiornije od placeba 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 veličini učinka između bolesnika koji su dobivali 300 mg kvetiapina s trenutnim oslobađanjem u usporedbi s onima kojima su davane doze od 600 mg.

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

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 sa kvetiapienom se pokazala superiornijom u odnosu na monoterapiju stabilizatorima raspoloženja u povećanju vremena do ponovnih pojava bilo koje epizode (manične, mješovite ili depresivne). Kvetiapin je davan kao kombinirano liječenje s litijem ili valproatom dvaput dnevno u ukupnoj dozi od 400 mg do 800 mg na dan.

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

U jednom dugoročnom ispitivanju (do dvije godine liječenja), u kojoj je evaluirano sprječavanje ponovne pojave u bolesnika s maničnim, depresivnim ili mješovitim epizodama, kvetiapin je bio superiorniji u odnosu na placebo u povećanju vremena do ponovne pojave bilo koje epizode poremećaja raspoloženja (manične, mješovite ili depresivne) kod bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I. Broj bolesnika s epizodom poremećaja raspoloženja iznosio je 91 (22,5%) u kvetiapin skupini, 208 (51,5%) u placebo skupini i 95 (26,1%) u skupini koja je liječena litijem. Kada se u bolesnika kod kojih je došlo do odgovora na kvetiapin uspoređivao nastavak liječenja kvetiapienom s prelaskom na liječenje litijem, rezultati su pokazali da prelazak na liječenje litijem čini se nije povezan s produženjem 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 farmakokinetičko poluvrijeme kvetiapina oko 7 sati. Ovo potvrđuju rezultati ispitivanja u kojima je korištena pozitronska emisijska tomografija (PET), koji su pokazali da kvetiapin ostaje vezan za 5HT₂- i D₂-receptore do 12 sati. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 800 mg dnevno nisu ispitani.

U kratkoročnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima shizofrenije i bipolarne manije skupna incidencija ekstrapiramidalnih simptoma bila je slična placebo (shizofrenija: 7.8% za kvetiapin i 8.0% za placebo; bipolarna manija: 11.2% za kvetiapin i 11.4% za placebo). Veće stope ekstrapiramidalnih simptoma uočene su kod bolesnika liječenih kvetiapienom u usporedbi s onima liječenima placebo u kratkoročnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u velikom depresivnom poremećaju i bipolarnoj depresiji. U kratkoročnim, placebom kontroliranim ispitivanjima bipolarne depresije skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma bila je 8,9% za kvetiapin u odnosu na 3,8% za placebo. U kratkoročnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima monoterapije u velikom depresivnom poremećaju skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma je bila 5,4% za kvetiapin s produljenim oslobađanjem i 3,2% za placebo. U kratkoročnim, placebom kontroliranim monoterapijskim kliničkim ispitivanjima kod starijih bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem, skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma je bila 9,0% za kvetiapin s produljenim oslobađanjem i 2,3% za placebo. I u bipolarnoj 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) nisu prelazile 4% niti u jednoj terapijskoj skupini.

U kratkoročnim, placebom kontroliranim ispitivanjima (u rasponu od 3 do 8 tjedana) s fiksnim dozama (50 mg/dan do 800 mg/dan), srednja vrijednost povećanja težine bolesnika liječenih kvetiapienom je varirala od 0.8 kg za dnevnu dozu od 50 mg do 1.4 kg za dnevnu dozu od 600 mg (s nižim prirastom za dnevnu dozu od 800 mg), u usporedbi s 0.2 kg u bolesnika koji su primali placebo. Postotak bolesnika liječenih kvetiapienom koji su dobili $\geq 7\%$ tjelesne težine 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 primali placebo.

Šestotjedno randomizirano ispitivanje u kojem se uspoređivala primjena litija i kvetiapin tableta s

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

Dugoročnija ispitivanja za prevenciju relapsa imala su i razdoblje otvorenog tipa (u rasponu od 4 do 36 tjedana) tijekom kojeg su bolesnici liječeni kvetiapinom, nakon čega je slijedilo razdoblje randomiziranog povlačenja u kojem su ispitanici randomizirani u skupine s kvetiapinom ili placebom. Za bolesnike koji su randomizirani u skupinu s kvetiapinom srednji dobitak na težini tijekom razdoblja ispitivanja otvorenog tipa bio je 2,56 kg, a do 48. tjedna randomizacijskog razdoblja srednji dobitak na težini bio je 3,22 kg u usporedbi s početnim vrijednostima otvorenog razdoblja ispitivanja. Za bolesnike koji su randomizirani u skupinu s placebom srednji dobitak na težini tijekom otvorenog razdoblja ispitivanja bio je 2,39 kg, a do 48. tjedna randomizacijskog razdoblja srednji dobitak na težini bio je 0,89 kg u usporedbi s početnim vrijednostima otvorenog razdoblja ispitivanja.

U placebom nadziranom ispitivanjima u starijih bolesnika s psihozom povezanom s demencijom, incidencija cerebrovaskularnih štetnih događaja na 100 bolesnik-godina u skupini koja je uzimala kvetiapin nije bila veća od one u skupini koja je uzimala placebo.

U svim kratkoročnim, placebo-kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je kvetiapin primjenjivan kao monoterapija, incidencija najmanje jedne pojave pomaka do broja neutrofila nižeg od $1,5 \times 10^9/L$, kod bolesnika koji su prije početka liječenja imali broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$, je bila 1,9% u skupini bolesnika koji su liječeni kvetiapinom u usporedbi s 1,5% kod bolesnika liječenih placebom. Incidencija pomaka na $>0,5$ - $<1,0 \times 10^9/L$ je bila jednaka (0,2%) kod bolesnika liječenih kvetiapinom kao i kod bolesnika liječenih placebom. U svim kliničkim ispitivanjima (placebom kontroliranim, otvorenim ispitivanjima, ispitivanjima s aktivnim lijekom komparatorom) kod bolesnika koji su prije početka liječenja imali broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$, incidencija najmanje jedne pojave pomaka do broja neutrofila nižeg od $<1,5 \times 10^9/L$ je bila 2,9% i na $<0,5 \times 10^9/L$ je bila 0,21% kod bolesnika liječenih kvetiapinom.

Liječenje kvetiapinom je povezano s o dozi ovisnim smanjenjem razine hormona štitnjače. Incidencije pomaka u TSH su bile 3,2% za kvetiapin te 2,7% za placebo. Incidencija recipročnih, potencijalno klinički značajnih pomaka za T3 ili T4 i TSH u ovim ispitivanjima je bila rijetka, i zapažene promjene u razinama hormona štitnjače nisu bile povezane s klinički simptomatskim hipotireoidizmom. Smanjenje ukupnog i slobodnog T4 je bilo maksimalno unutar prvih šest tjedana liječenja kvetiapinom, bez daljnjeg smanjenja tijekom dugoročnog liječenja. U oko 2/3 slučajeva, prestanak liječenja kvetiapinom je bio povezan sa obratom učinka na ukupni i slobodni T4, bez obzira na duljinu liječenja.

Katarakta / zamućenje leće

U kliničkom ispitivanju u kojem je procjenjivan kataraktogeni potencijal kvetiapina (200-800 mg/dan) u odnosu na risperidon (2-8 mg) kod bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, postotak bolesnika s povećanim stupnjem zamućenja leće nije bio viši s kvetiapinom (4%) u usporedbi s risperidonom (10%) kod bolesnika s barem 21 mjesecom izloženosti.

Pedijatrijska populacija

Klinička djelotvornost

U 3-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju ispitivana je djelotvornost i sigurnost primjene kvetiapina u liječenju manije (n=284 bolesnika iz SAD-a, 10-17 godina). Otprilike 45% populacije bolesnika je imalo dodatno dijagnosticiran ADHD. Dodatno je provedeno 6-tjedno placebo

kontrolirano ispitivanje u liječenju shizofrenije (n=222 bolesnika, 13-17 godina). U oba ispitivanja, isključeni su bolesnici s poznatim nedostatkom odgovora na kvetiapin. Liječenje kvetiapiinom započeto je dozom od 50 mg dnevno, drugi dan doza je povišena na 100 mg dnevno te je dalje titrirana povećanjem od 100 mg na dan, primijenjeno dva ili tri puta dnevno do ciljane doze (manija 400-600 mg dnevno; shizofrenija 400-800 mg dnevno).

U ispitivanju u kojem su sudjelovali bolesnici s manijom, razlika u srednjoj vrijednosti promjene (određeno metodom najmanjih kvadrata (engl. LS – least squares) u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata bodovanja YMRS (Young Mania Rating Scale) ljestvice (djelatna tvar minus placebo) bila je -5,21 za kvetiapin 400 mg dnevno i - 6,56 za kvetiapin 600 mg dnevno. Stopa odgovora (YMRS poboljšanje \geq 50%) bila je 64% za kvetiapin 400 mg dnevno, 58% za 600 mg dnevno i 37% za placebo.

U ispitivanju u kojem su sudjelovali bolesnici sa shizofrenijom, razlika u LS srednjoj vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata bodovanja PANSS ljestvice (djelatna tvar minus placebo) bila je -8,16 za kvetiapin 400 mg dnevno i -9,29 kvetiapin 800 mg dnevno. Niti niža doza (400 mg dnevno), niti viša doza (800 mg dnevno) kvetiapina nisu bile superiornije placebo uzimajući u obzir postotak bolesnika kod kojih je došlo do odgovora na liječenje, definiran kao \geq 30%-tno smanjenje od početne vrijednosti ukupnog rezultata na PANSS ljestvici.

I kod bolesnika s manijom i sa shizofrenijom više doze rezultirale su brojčano nižom stopom odgovora.

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

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

Klinička sigurnost

U prethodno opisanim kratkoročnim pedijatrijskim ispitivanjima kvetiapina, stope ekstrapiramidnih simptoma u aktivno liječenim skupinama u odnosu na skupine koje su primale placebo bile su sljedeće: 12,9% naspram 5,3% u ispitivanju u shizofreniji, 3,6% naspram 1,1% u ispitivanju u bipolarnoj maniji te 1,1% naspram 0% u ispitivanju u bipolarnoj depresiji. Stope porasta tjelesne težine za \geq 7% od početne vrijednosti tjelesne težine u aktivno liječenim skupinama u odnosu na skupine koje su primale placebo bile su sljedeće: 17% naspram 2,5% u ispitivanjima u shizofreniji i bipolarnoj maniji te 12,5% naspram 6% u ispitivanju u bipolarnoj depresiji. Stope događaja povezanih sa samoubojstvom u aktivno liječenim skupinama u odnosu na skupine koje su primale placebo bile su sljedeće: 1,4% naspram 1,3% u ispitivanju u shizofreniji, 1,0% naspram 0% u ispitivanju u bipolarnoj maniji te 1,1% naspram 0% u ispitivanju u bipolarnoj depresiji. Tijekom produljene faze praćenja nakon liječenja u ispitivanju u bipolarnoj depresiji, zabilježena su dva dodatna događaja povezana sa samoubojstvom u dva bolesnika, od kojih se jedan u vrijeme događaja liječio kvetiapiinom.

Dugoročna sigurnost

U otvorenom produžetku akutnih ispitivanja (n=380 bolesnika) u trajanju od 26 tjedana, s fleksibilnim doziranjem kvetiapina u rasponu od 400 do 800 mg dnevno, dobiveni su dodatni sigurnosni podaci. Povišenje krvnog tlaka prijavljeno je u djece i adolescenata, a povećan apetit, ekstrapiramidni simptomi i povećanje serumskog prolaktina prijavljeni su s većom učestalošću u djece i adolescenata nego u odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Što se tiče porasta tjelesne težine, kada se dugoročno korigira za normalan rast, kao mjera klinički značajne promjene koristilo se povećanje od najmanje 0,5 standardne devijacije od početne vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI); taj je kriterij zadovoljilo 18,3% bolesnika liječenih kvetiapiinom najmanje 26 tjedana.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Kvetiapin se nakon peroralne primjene dobro apsorbira i opsežno metabolizira. Uzimanje s hranom ne utječe znatnije na bioraspodivnost kvetiapina. Vršne molarne koncentracije djelatnog metabolita norkvetiapina u stanju ravnoteže iznose 35% koncentracija kvetiapina.

Farmakokinetika kvetiapina i norkvetiapina je linearna unutar odobrenog raspona doza.

Distribucija

Oko 83% kvetiapina veže se na proteine plazme.

Biotransformacija

Kvetiapin se opsežno metabolizira u jetri, pri čemu je, nakon primjene radioaktivnog kvetiapina, manje od 5% s lijekom povezanoga materijala u urinu i fecesu pripadalo roditeljskom spoju u nepromijenjenu obliku. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je CYP3A4 glavni enzim odgovoran za metabolizam kvetiapina posredovan citokromom P450. Norkvetiapin prvenstveno se stvara i eliminira posredstvom CYP3A4.

Približno 73% radioaktivnosti se izlučuje u urinu i 21% u fecesu.

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

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije kvetiapina i norkvetiapina je približno 7 odnosno 12 sati. Prosječni molarni udio slobodnog kvetiapina i aktivnog metabolita iz ljudske plazme, norkvetiapina, izlučenog u urinu je manji od 5%.

Posebne skupine bolesnika

Spol

U kinetici kvetiapina nema razlike između muškaraca i žena.

Stariji bolesnici

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

Oštećena funkcija bubrega

Srednja vrijednost plazmatskog klirensa kvetiapina smanjuje se za oko 25% u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min/1,73 m²), no individualne vrijednosti klirensa nalaze se unutar raspona normalnih vrijednosti.

Oštećena funkcija jetre

Srednja vrijednost klirensa kvetiapina u plazmi smanjuje se za otprilike 25% u osoba s poznatim oštećenjem funkcije jetre (stabilna ciroza jetre uzrokovana alkoholom). Kako se kvetiapin opsežno metabolizira u jetri, u populaciji s oštećenjem funkcije jetre očekuje se povećanje kvetiapina u plazmi. 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 10-12 godina i 12 adolescenata, koji su bili u stanju dinamičke ravnoteže s 400 mg kvetiapina dva puta dnevno. U stanju dinamičke ravnoteže, razina normaliziranog roditeljskog spoja u plazmi, kvetiapina, u djece i adolescenata (10-17 godina) uglavnom je bila slična onoj u odraslih, iako je C_{max} u djece bio na gornjoj granici raspona zabilježenog u odraslih. AUC i C_{max} za aktivni metabolit, norkvetiapin, bili su viši, približno 62% i 49% u djece (10-12 godina) te 28% i 14% u adolescenata (13-17 godina) u usporedbi s odraslima.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U seriji *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, genotoksičnost nije bila dokazana. Na laboratorijskim životinjama, pri klinički značajnim razinama izlaganja lijeku, iako još nisu potvrđene u dugoročnom kliničkom ispitivanju, zabilježene su sljedeće devijacije: kod štakora taloženje pigmenta unutar štitnjače; kod makaki majmuna hipertrofija folikularnih stanica štitnjače, sniženje koncentracije T₃ hormona u plazmi, pad koncentracije hemoglobina i pad broja crvenih i bijelih krvnih zrnaca; a kod pasa zamućenje leće i katarakta (za kataraktu/zamućenje leće vidjeti dio 5.1).

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat;
celuloza, mikrokristalična;
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat;
povidon;
natrijev škroboglikolat;
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Tiaquin 100 mg filmom obložene tablete

Opadry Yellow OY 52945:

hipromeloza (E464);
titanijev dioksid (E171);
makrogol;
željezov oksid, žuti (E172)

Tiaquin 200 mg filmom obložene tablete

Opadry II White OY 58900:

hipromeloza (E464);
titanijev dioksid (E171);
makrogol

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja lijeka.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

60 (6x10) tableta u bijelom neprozirnom PVC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Hrvatska d.o.o., Koranska 2, 10000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tiaquin 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-766281368

Tiaquin 200 mg filmom obložene tablete: HR-H-436266496

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. svibanj 2012.

Datum posljednje obnove: 17. srpnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Studen, 2017.