

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA



Kvetiapin PharmaS, 25mg, film tableta



Kvetiapin PharmaS, 100mg, film tableta



Kvetiapin PharmaS, 200mg, film tableta

INN: kvetiapin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži: 25mg ili 100mg ili 200mg kvetiapina (u obliku kvetiapin-fumarata).  
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

*Kvetiapin PharmaS, 25 mg, film tableta*

Okrugle, bikonveksne film tablete, bele ili skoro bele boje, bez mirisa ili skoro bez mirisa sa oznakom "201" na jednoj strani i stilizovanom oznakom "E" na drugoj strani, glatke i ujednačene površine.

*Kvetiapin PharmaS, 100 mg, film tableta*

Okrugle, bikonveksne film tablete, bele ili skoro bele boje, bez mirisa ili skoro bez mirisa, sa stilizovanom oznakom "E202" na jednoj strani, glatke i ujednačene površine.

*Kvetiapin PharmaS, 200 mg, film tableta*

Okrugle, bikonveksne film tablete, ružičaste boje, bez mirisa ili skoro bez mirisa, sa stilizovanom oznakom "E204" na jednoj strani, glatke i ujednačene površine.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Kvetiapin PharmaS je indikovano za:

- terapiju shizofrenije
- terapiju bipolarnog poremećaja:
  - terapiju umerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju,
  - terapiju epizoda velike depresije u bipolarnom poremećaju,
  - za prevenciju rekurencije maničnih ili depresivnih epizoda kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem koji su prethodno odgovorili na terapiju kvetiapinom.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Za svaku indikaciju postoji poseban režim doziranja. Zato se mora osigurati da pacijenti dobiju jasne informacije o prikladnom doziranju za njihovo stanje.

Lek Kvetiapin PharmaS film tablete se uzimaju sa ili bez hrane.

## ***Odrasli***

### **Za terapiju shizofrenije**

Za terapiju shizofrenije lek Kvetiapin PharmaS se dozira dva puta na dan. Ukupna dnevna doza za prva 4 dana terapije iznosi 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) i 300 mg (4. dan).

Od 4. dana nadalje, dozu treba titrirati do uobičajene efikasne doze od 300 do 450 mg/dan. Zavisno od kliničkog odgovora i podnošljivosti od strane svakog pacijenta, doza se može prilagoditi u rasponu od 150 do 750 mg/dan.

### **Za terapiju umerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju:**

Za terapiju maničnih epizoda povezanih sa bipolarnim poremećajem lek Kvetiapin PharmaS treba primenjivati dva puta na dan. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana terapije iznosi 100 mg (1. dan), 200 mg (2. dan), 300 mg (3. dan) i 400 mg (4. dan). Dodatno podešavanje doze do maksimalno 800 mg na dan do 6. dana može se postići uz povećanja ne veća od 200 mg na dan.

Doza se može podesiti zavisno od kliničkog odgovora i podnošljivosti kod svakog pojedinačnog pacijenta u rasponu od 200 mg do 800 mg na dan. Uobičajena efikasna doza nalazi se u rasponu od 400 mg do 800 mg na dan.

### **Za terapiju teških depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju:**

Lek Kvetiapin PharmaS treba primeniti jednom dnevno pred spavanje. Ukupna dnevna doza za prva 4 dana terapije iznosi: 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) i 300 mg (4. dan). Preporučena dnevna doza je 300 mg na dan.

U kliničkim studijama nije pokazana nikakva dodatna korist kod grupe koja je uzimala 600 mg leka u odnosu na grupu koja je primala 300 mg leka (videti odeljak 5.1). Pojedini pacijenti bi mogli imati koristi od primene doze od 600 mg. Doze veće od 300 mg moraju da propisuju samo lekari sa iskustvom u lečenju bipolarnog poremećaja. Kod pojedinih pacijenata, u slučaju problema sa podnošljivosti primene leka, kliničke studije su pokazale da se može razmotriti smanjenje doze na minimum od 200 mg.

### **Za prevenciju rekurencije kod bipolarnog poremećaja:**

U cilju prevencije rekurencije maničnih, depresivnih ili mešovitih epizoda u bipolarnom poremećaju, kod pacijenata kod kojih je došlo do odgovora na kvetiapin u akutnoj terapiji bipolarnog poremećaja, potrebno je nastaviti terapiju ovim lekom u istoj dozi. Doza se zatim može podesiti u zavisnosti od kliničkog odgovora i podnošljivosti leka kod svakog pacijenata posebno, u opsegu od 300 mg do 800 mg/dnevno, podeljeno u dve doze. Važno je da se za terapiju održavanja koristi najniža efektivna doza.

### ***Stariji pacijenti***

Kao što je slučaj i sa drugim antipsihoticima, i lek Kvetiapin PharmaS se mora koristiti sa oprezom kod starijih pacijenata, posebno tokom početnog perioda doziranja. Može biti potrebno da brzina titracije doze bude sporija i terapijska doza niža od one koja se koristi kod mlađih pacijenata, zavisno od kliničkog odgovora i podnošljivosti kod svakog pacijenta. Kod starijih pacijenata srednja vrednost klirensa iz plazme kvetiapina je manja za 30-50% nego kod mlađih pacijenata.

Efikasnost i bezbednost nisu procenjivani kod pacijenata starijih od 65 godina sa depresivnim epizodama u okviru bipolarnog poremećaja.

### ***Pedijatrijska populacija***

Kvetiapin se ne preporučuje za upotrebu kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina starosti, zbog nedostatka podataka koji bi podržali upotrebu u ovoj uzrasnoj grupi. Dostupni dokazi iz placebo kontrolisanih kliničkih studija su prikazani u odeljcima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

### ***Oštećenje funkcije bubrega***

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze.

### ***Oštećenje funkcije jetre***

Kvetiapin se u velikoj meri metaboliše u jetri i stoga ga treba koristiti sa oprezom kod pacijenata za koje se zna da imaju oštećenje jetre, naročito u inicijalnom periodu doziranja. Kod pacijenata za koje se zna da

imaju oštećenje jetre, terapija se mora započeti dozom od 25 mg/dan. Ovu dozu treba povećavati svakodnevno za po 25 mg do 50 mg, sve dok se ne dođe do efektivne doze, zavisno od kliničkog odgovora i podnošljivosti kod svakog pojedinačnog bolesnika.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka (videti odeljak 6.1). Kontraindikovana je istovremena primena sa inhibitorima citohroma P450 3A4, kao što su inhibitori HIV proteaze, azolni antimikotici, eritromicin, klaritromicin i nefazodon (videti i poglavlje 4.5).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Pošto se lek Kvetiapin PharmaS primenjuje u nekoliko terapijskih indikacija, njegov bezbednosni profil treba razmotriti individualno, za svakog pacijenta, u odnosu na postavljenu dijagnozu i dozu leka koju treba primeniti.

#### ***Pedijatrijska populacija***

Ne preporučuje se primena kvetiapina kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina pošto nema podataka koji bi podržali njegovu primenu u ovoj uzrasnoj grupi. Podaci dobijeni u kliničkim studijama sprovedenim sa kvetiapienom u pedijatrijskoj populaciji, pokazali su da se pored poznatih neželjenih efekata kvetiapina ustanovljenih na odraslim osobama (videti odeljak 4.8), kod dece i adolescenata pojedini neželjeni efekti javljaju sa većom frekvencijom u poređenju sa odraslima: povećan apetit, povišen prolaktin u serumu, povraćanje, rinitis i sinkopa, ili mogu imati različite implikacije kod dece i adolescenata (ekstrapiramidalni simptomi i iritabilnost). Identifikovan je i jedan novi neželjeni efekat koji nije uočen kod odraslih pacijenata: povećanje krvnog pritiska. Kod dece i adolescenata uočene su i promene u rezultatima testova za ispitivanje funkcije štitaste žlezde.

Pored toga, dugoročni uticaj terapije kvetiapienom na rast i sazrevanje dece i adolescenata nije ispitivan duže od 26 nedelja. Takođe, nisu poznati dugoročni efekti ovog leka na kognitivni i bihevioralni razvoj.

U placebo kontrolisanim kliničkim studijama koje su sprovedene sa decom i adolescentima sa shizofrenijom, bipolarnom manijom i bipolarnom depresijom, kvetiapin je bio povezan sa povećanom incidencijom ekstrapiramidalnih simptoma (EPS) u odnosu na placebo (videti odeljak 4.8).

#### ***Suicid/suicidalne misli ili pogoršanje kliničkog stanja***

Depresija u bipolarnom poremećaju je povezana sa povećanim rizikom od pojave suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida (događaja povezanih sa suicidom). Ovaj rizik postoji sve dok se ne postigne značajna remisija. Pošto do poboljšanja ne mora doći tokom prvih nekoliko nedelja lečenja ili duže, pacijenti se moraju pažljivo pratiti sve dok ne dođe do takvog poboljšanja. Kliničko iskustvo je pokazalo da rizik od suicida može biti povećan u ranim fazama oporavka.

Takođe, lekari treba da vode računa o potencijalnom riziku od događaja povezanih sa suicidom nakon naglog prekida terapije kvetiapienom, s obzirom na poznate faktore rizika karakteristične za bolest koja se leči.

Ostala psihijatrijska stanja za koja se propisuje kvetiapin takođe mogu biti povezana sa povećanim rizikom od događaja povezanih sa suicidom. Osim toga, ova stanja mogu biti komorbiditet uz epizode velike depresije. Iste mere opreza koje se primenjuju pri lečenju pacijenata sa epizodama velike depresije treba primeniti i pri lečenju pacijenata sa drugim psihijatrijskim poremećajima.

Poznato je da su pacijenti sa događajima povezanim sa suicidom u anamnezi ili koji su pre terapije u značajnom stepenu ispoljili suicidalne ideacije, pod većim rizikom od suicidalnih misli i pokušaja suicida, te je potrebno da budu pažljivo praćeni tokom lečenja. Meta-analiza placebo kontrolisanih kliničkih studija sa antidepresivnim lekovima kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima ukazala je na povećan rizik od suicidalnog ponašanja kod pacijenata mlađih od 25 godina lečenih antidepresivima u poređenju sa placebom.

Tokom terapije potrebno je pažljivo pratiti pacijente, posebno one sa visokim rizikom od suicida, naročito u ranoj fazi lečenja i posle promene režima doziranja. Pacijente (i njihove staratelje) treba upozoriti da pažljivo prate simptome koji ukazuju na pogoršanje bolesti, suicidalne misli i ponašanje, neuobičajene promene u ponašanju i da odmah potraže savet lekara ukoliko se ovakvi simptomi jave.

U kratkotrajnim placebo kontrolisanim kliničkim studijama kod pacijenata sa teškim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju uočen je povećani rizik od događaja povezanih sa suicidom kod mladih odraslih pacijenata (mlađih od 25 godina) koji su lečeni kvetiapiinom u poređenju sa onima koji su primali placebo (3% naspram 0%).

### ***Rizik od metaboličkih poremećaja***

S obzirom na uočeni rizik od pogoršanja metaboličkog profila uključujući promene u telesnoj masi, koncentraciji glukoze u krvi (videti deo hiperglikemija) i lipidnom statusu, koji je zabeležen u kliničkim studijama, metabolički parametri kod pacijenata se moraju procenjivati u vreme započinjanja terapije i promene ovih parametara se moraju redovno kontrolisati tokom terapije. Pogoršanje ovih parametara se mora tretirati na klinički odgovarajući način (videti i odeljak 4.8).

### ***Ekstrapiramidalni simptomi***

U placebo kontrolisanim kliničkim studijama sa odraslim pacijentima, kvetiapiin je bio povezan sa povećanom incidencom ekstrapiramidalnih simptoma (EPS) u odnosu na placebo kod pacijenata sa teškim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Primena kvetiapina povezana je sa razvojem akatizije, koju karakteriše nemir uz subjektivan osećaj neprijatnosti ili uznemirenosti i potreba za kretanjem često udružena sa nemogućnošću da se mirno sedi ili stoji. Ovakvi neželjeni efekti javljaju se najčešće u prvih nekoliko nedelja lečenja. Kod pacijenata koji razviju ovakve simptome, povećanje doze kvetiapina može biti štetno.

### ***Tardivna diskinezija***

Ukoliko se pojave znaci i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije kvetiapiinom. Simptomi tardivne diskinezije mogu da se pogoršaju ili čak nastanu nakon prekida terapije (videti odeljak 4.8).

### ***Somnolencija i vrtoglavica***

Lečenje kvetiapiinom povezano je sa pojavom somnolencije i sličnih simptoma, kao što je sedacija (videti odeljak 4.8). U kliničkim studijama sprovedenim sa pacijentima sa bipolarnom depresijom, do pojave ovih simptoma je dolazilo obično tokom prva tri dana terapije i oni su najčešće bili blagog do umerenog intenziteta. Pacijente sa bipolarnom depresijom kod kojih se razvije somnolencija jačeg intenziteta treba češće pratiti, najmanje 2 nedelje od pojave somnolencije, sve dok se simptomi ne poboljšaju. Kod takvih pacijenata će možda biti potrebno razmotriti prekid terapije.

### ***Ortostatska hipotenzija***

Terapija kvetiapiinom može dovesti do pojave ortostatske hipotenzije i sa njom povezane vrtoglavice (videti odeljak 4.8), koje se kao i somnolencija javljaju obično tokom početnog perioda titracije doze. Ove neželjene reakcije mogu dovesti do slučajnih povreda (padova), naročito kod starijih osoba. Stoga, pacijente treba savetovati da budu oprezni dok se ne upoznaju sa mogućim efektima leka.

Kvetiapiin treba koristiti uz oprez kod pacijenata za koje je poznato da boluju od kardiovaskularnih bolesti, cerebrovaskularnih bolesti ili stanja u kojima postoji rizik od razvoja hipotenzije. Ukoliko do ovoga dođe, treba razmotriti smanjenje doze ili sporiju titraciju doze, posebno kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima.

### ***Apneja sindrom tokom spavanja***

Apneja sindrom tokom spavanja je zabeležen kod pacijenata koji koriste kvetiapiin. Kod pacijenata koji istovremeno koriste depresore centralnog nervnog sistema i koji su već imali ili kod kojih postoji rizik od apneje tokom spavanja kao što je povećana telesna težina/gojaznost ili su muškog pola kvetiapiin bi trebalo koristiti sa oprezom.

### ***Konvulzije***

U kontrolisanim kliničkim studijama nije bilo razlike u incidenci konvulzija između pacijenata koji su primali kvetiapin i onih koji su primali placebo. Nema podataka o incidenci konvulzija kod pacijenata sa ovim poremećajem u anamnezi. Kao i kod drugih antipsihotika, potreban je oprez kada se kvetiapin primenjuje pacijentima kod kojih su se javljale konvulzije (videti odeljak 4.8).

### ***Neuroleptični maligni sindrom***

Neuroleptični maligni sindrom se može javiti kao posledica terapije antipsihoticima, uključujući i kvetiapin (videti odeljak 4.8). U kliničke manifestacije NMS spadaju hipertermija, poremećen mentalni status, rigidnost mišića, nestabilnost autonomnog nervnog sistema i povećana koncentracija kreatin fosfokinaze u krvi. U slučaju NMS terapiju lekom Kvetiapin PharmaS treba prekinuti i odmah primeniti odgovarajući tretman.

### ***Teška neutropenija i agranulocitoza***

Teška neutropenija (broj neutrofila  $<0,5 \times 10^9/L$ ) je prijavljivana u kliničkim studijama sa kvetiapinom. U većini slučajeva teška neutropenija se javila u prvih nekoliko meseci terapije kvetiapinom. Nije bilo vidljive povezanosti sa primenjenom dozom. Podaci dobijeni tokom postmarketinškog praćenja pokazali su da je bilo fatalnih slučajeva. Mogući faktori rizika za razvoj neutropenije su: mali broj belih krvnih ćelija pre započinjanja terapije kvetiapinom i postojanje neutropenije izazvane lekovima u anamnezi. Međutim, u nekim slučajevima javili su se i kod pacijenata koji nisu imali faktore rizika. Terapija kvetiapinom se mora prekinuti kod pacijenata sa brojem neutrofila  $<1,0 \times 10^9/L$ . Pacijenti se moraju pratiti kako bi se uočila pojava znakova i simptoma infekcije i kontrolisao broj neutrofila (sve dok ne pređe  $>1,5 \times 10^9/L$ ) (videti odeljak 5.1).

Neutropeniju treba uzeti u obzir kod pacijenata sa infekcijom ili groznicom, posebno u odsustvu jasnih predisponirajućih faktora i treba je lečiti u skladu sa odgovarajućom kliničkom praksom.

Pacijente treba savetovati da odmah (u bilo kom momentu tokom terapije lekom Kvetiapin PharmaS) prijave pojavu znakova/simptoma karakterističnih za agranulocitozu ili infekciju (npr. groznica, slabost, letargija ili bolovi u grlu). Tim pacijentima, naročito ukoliko nemaju faktore predispozicije, treba odmah proveriti broj belih krvnih zrnaca i apsolutni broj neutrofila.

### ***Antiholinergički (muskarinski) efekti***

Norkvetiapin, aktivni metabolit kvetiapina, ima umeren do snažan afinitet za nekoliko subtipova muskarinskih receptora. To dovodi do neželjenih dejstava koji se manifestuju kao antiholinergički efekti kad se kvetiapin koristi u preporučenim dozama, kada se istovremeno koristi sa drugim lekovima koji imaju antiholinergički efekat i u slučajevima predoziranja.

Kvetiapin treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji uzimaju lekove sa antiholinergičkim (muskarinskim) efektima. Kvetiapin treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa postojećom dijagnozom ili prethodnom istorijom bolesti retencije urina, klinički značajnu hipertrofiju prostate, intestinalnu opstrukciju ili povezana stanja, povećan intraokularni pritisak ili glaukom zatvorenog ugla (videti odeljke 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

### ***Interakcije***

Videti i odeljak 4.5.

Istovremena primena kvetiapina sa lekovima koji snažno indukuju enzime jetre, kao što su karbamazepin ili fenitoin, dovodi do značajnog smanjenja koncentracije kvetiapina u plazmi, što može uticati na efikasnost terapije kvetiapinom. Kod pacijenata koji su na terapiji lekom koji indukuje enzime jetre, terapija kvetiapinom se sme započeti samo ako lekar smatra da su koristi od kvetiapina veće od rizika koji se mogu javiti zbog obustavljanja terapije induktorom enzima jetre. Veoma je važno da sve promene u terapiji induktorom budu postepene, i ako je neophodno, da takav lek bude zamenjen drugim lekom koji ne indukuje enzime jetre (npr. natrijum valproat).

### ***Telesna masa***

Povećanje telesne mase prijavljeno je kod pacijenata koji su lečeni kvetiapinom, što treba pratiti i ukoliko je potrebno regulisati, prema preporukama vodiča za primenu antipsihotika (videti odeljke 4.8 i 5.1).

### ***Hiperglikemija***

Hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa, ponekad praćeni ketoacidozom ili komom, uključujući i fatalne slućajeve, prijavljivani su retko tokom terapije kvetiapiinom (videti odeljak 4.8). U pojedinim slućajevima, prijavljeno je prethodno povećanje telesne mase, što moće biti faktor predispozicije. Preporućuje se paćljivo klinićko praćenje pacijenata u skladu sa preporukama vodića za primenu antipsihotika. Pacijenti koji su na terapiji bilo kojim antipsihotikom, uključujući kvetiapin, se moraju pratiti kako bi se uoćili znakovi i simptomi hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a pacijenti sa dijabetesom ili faktorima rizika za razvoj dijabetesa se moraju redovno pratiti zbog pogoršanja kontrole glikemije. Telesna masa se mora redovno kontrolisati.

### ***Lipidi***

Povećanje koncentracije triglicerida, LDL i ukupnog holesterola, a smanjenje koncentracije HDL holesterola uoćeno je u klinićkim studijama sa kvetiapiinom (videti odeljak 4.8). Promene u koncentraciji lipida je potrebno lećiti u skladu sa klinićkom praksom.

### ***Prolongacija QT intervala***

U klinićkim studijama i pri primeni kvetiapina u skladu sa odobrenim tekstom Saćetka karakteristika leka, primena kvetiapina nije bila povezana sa perzistentnim povećanjem apsolutnih QT intervala. U postmarketinškom periodu prolongacija QT intervala je prijavljena pri primeni kvetiapina u terapijskim dozama (videti odeljak 4.8), kao i kod predoziranja ovim lekom (videti odeljak 4.9). Kao i prilikom primene drugih antipsihotika, potreban je oprez pri propisivanju kvetiapina pacijentima sa kardiovaskularnim bolestima ili prolongacijom QT intervala u porodićnoj anamnezi. Takoće, oprez je potreban kada se kvetiapin primenjuje zajedno sa lekovima za koje se zna da dovode do prolongacije QT intervala, ili sa drugim neurolepticima, naroćito kod starijih osoba, kod osoba sa uroćenim produćenim QT intervalom, kongestivnom srćanom insuficijencijom, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom (videti odeljak 4.5).

### ***Kardiomiopatija i miokarditis***

U klinićkim studijama i tokom postmarketinškog ispitivanja prijavljeni su slućajevi kardiomiopatije i miokarditisa, mećutim nije dokazana uzroćna veza sa primenom kvetiapina. Mora se izvršiti ponovna procena terapije kvetiapiinom kod pacijenata sa suspektom kardiomiopatijom i miokarditisom.

### ***Simptomi obustave leka***

Akutni simptomi obustave leka kao što su nesanica, mućnina, glavobolja, dijareja, povraćanje, vrtoglavica i razdraćljivost, opisani su posle naglog prekida primene kvetiapina. Stoga se preporućuje postepeno obustavljanje terapije kvetiapiinom tokom najmanje 1 do 2 nedelje (videti odeljak 4.8).

### ***Stariji pacijenti sa psihozom povezanom sa demencijom***

Kvetiapin nije odobren za lećenje psihoze povezane sa demencijom.

Uoćen je priblićno 3 puta veći rizik od cerebrovaskularnih nećeljenih dogaćaja u randomizovanim, placebo kontrolisanim studijama sa pacijentima sa demencijom pri primeni pojedinih atipićnih antipsihotika. Mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat. Povećanje rizika se ne moće iskljućiti ni za druge antipsihotike, niti za druge populacije pacijenata. Kvetiapin se mora koristiti uz oprez kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj moćdanog udara.

Meta-analizom klinićkih studija sa atipićnim antipsihoticima, pokazano je da su stariji pacijenti sa psihozom povezanom sa demencijom pod povećanim rizikom od smrti u odnosu na pacijente koji su primenjivali placebo. Mećutim, u dve 10-nedeljne placebo kontrolisane studije sa istom populacijom pacijenata (n=710, prosećna starost: 83 godine, opseg 56-99 godina) incidenca smrtnih ishoda u grupi koja je primenjivala kvetiapin bila je 5,5%, u porećenju sa 3,2% u placebo grupi. Uzroci smrti bili su razlićiti i oćekivani za datu populaciju pacijenata. Na osnovu ovih podataka ne moće se ustanoviti kauzalna veza izmeću primene kvetiapina i povećanja mortaliteta kod starijih pacijenata sa demencijom.

### ***Disfagija***

Disfagija (videti odeljak 4.8) je prijavljena pri primeni kvetiapina. Kvetiapin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata kod kojih postoji rizik od aspiracione pneumonije.

### ***Konstipacija i intestinalna opstrukcija***

Konstipacija predstavlja faktor rizika za intestinalnu opstrukciju. Konstipacija i intestinalna opstrukcija prijavljene su kod primene kvetiapina (videti odeljak 4.8 *Neželjena dejstva*). Ovo uključuje i fatalne slučajeve kod pacijenata koji su pod većim rizikom od intestinalne opstrukcije, uključujući i one koji primaju višestruku kombinovanu terapiju koja smanjuje intestinalni motilitet i/ili nisu prijavili simptome konstipacije. Pacijenti sa intestinalnom opstrukcijom/ileusom se moraju tretirati pod pažljivim praćenjem i hitnom medicinskom negom.

### ***Venski tromboembolizam (VTE)***

Prijavljeni su slučajevi venskog tromboembolizma (VTE) pri primeni antipsihotika. Pošto pacijenti koji se leče antipsihoticima često imaju stečene faktore rizika za VTE, potrebno je utvrditi sve moguće faktore rizika za VTE pre i tokom terapije kvetiapienom i preduzeti sve potrebne preventivne mere.

### ***Pankreatitis***

Pankreatitis je prijavljen i u kliničkim studijama i u postmarketinškom periodu. Među postmarketinškim prijavama, iako nisu svi slučajevi bili povezani sa faktorima rizika, mnogi pacijenti su imali faktore rizika za koje se zna da su povezani sa pankreatitisom, kao što su povišeni trigliceridi (videti odeljak 4.4), žučni kamenci i konzumacija alkohola.

### ***Dodatne informacije***

Podaci o primeni kvetiapina u kombinaciji sa divalproksom ili litijumom za terapiju akutnih umerenih do teških maničnih epizoda su ograničeni. Međutim, podnošljivost kombinovane terapije bila je dobra (videti odeljke 4.8 i 5.1). Podaci su pokazali aditivni efekat već nakon treće nedelje terapije.

### ***Laktoza***

Tablete Kvetiapin PharmaS sadrže laktozu. Pacijenti koji imaju retku naslednu netoleranciju za galaktozu, Lapp nedostatak laktaze ili probleme sa resorpcijom glukoze i galaktoze ne treba da uzimaju ovaj lek.

### ***Pogrešna upotreba i zloupotreba leka***

Prijavljeni su slučajevi pogrešne upotrebe i zloupotrebe leka. Potreban je oprez prilikom propisivanja kvetiapina pacijentima sa anamnezom zloupotrebe alkohola ili lekova.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

S obzirom da primarno deluje na centralni nervni sistem, kvetiapin se mora koristiti uz oprez u kombinaciji sa drugim lekovima koji imaju centralno dejstvo, kao i sa alkoholom.

Opres treba primeniti kod pacijenata koji uzimaju druge lekove sa antiholinergičkim (muskarinskim) efektima (videti odeljak 4.4).

Citohrom P450 (CYP) 3A4 je enzim koji je prvenstveno odgovoran za metabolizam kvetiapina posredovan citohromom P450. U studiji ispitivanja interakcija na zdravim ispitanicima, istovremena primena kvetiapina u dozi od 25 mg sa ketokonazolom, inhibitorom CYP3A4, dovela je do povećanja PIK kvetiapina za 5-8 puta. Na osnovu ovoga, uvedena je kontraindikacija za istovremenu primenu kvetiapina sa inhibitorima CYP3A. Takođe, ne preporučuje se ni sok od grejpfruta za vreme terapije kvetiapienom.

U studijama sa primenom ponovljenih doza leka sprovedenih sa pacijentima radi ispitivanja farmakokinetike kvetiapina, pre i tokom terapije karbamazepinom (poznati induktor enzima jetre), istovremena primena karbamazepina značajno je povećavala klirens kvetiapina. Povećanje klirensa dovelo je do smanjenja sistemske izloženosti kvetiapiinu (mereno preko PIK) na prosečno 13% izloženosti koja se dobija pri monoterapiji kvetiapienom, mada je kod nekih pacijenata ovo smanjenje bilo i veće. Kao posledica ove interakcije, mogu se dobiti niske koncentracije kvetiapina u plazmi, što može da utiče na efikasnost terapije ovim lekom. Istovremena primena kvetiapina i fenitoina (drugi induktor mikrozomalnih enzima

jetre) dovela je do značajnog povećanja klirensa kvetiapina, za približno 450%. Kod pacijenata koji su na terapiji lekom koji indukuje enzime jetre, terapija kvetiapienom se sme započeti samo ako lekar proceni da korist od kvetiapina prevazilazi rizike prekida terapije induktorom enzima jetre. Veoma je važno da sve promene u terapiji induktorom enzima jetre budu postepene, i ako je neophodno, da takav lek bude zamenjen drugim lekom koji ne indukuje enzime jetre (kao npr. natrijum-valproat) (videti odeljak 4.4).

Farmakokinetika kvetiapina nije bila značajno promenjena pri istovremenoj primeni sa antidepresivom imipraminom (poznat inhibitor CYP2D6) ili fluoksetinom (poznat inhibitor CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetika kvetiapina nije bila značajno promenjena pri istovremenoj primeni sa antipsihoticima risperidonom ili haloperidolom. Istovremena primena kvetiapina i tioridazina dovela je do povećanja klirensa kvetiapina za oko 70%.

Farmakokinetika kvetiapina nije bila promenjena pri istovremenoj primeni sa cimetidinom.

Farmakokinetika litijuma nije bila promenjena pri istovremenoj primeni sa kvetiapienom.

U šestonedeljnoj, randomizovanoj studiji primene kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem u kombinaciji sa litijumom u poređenju sa kombinacijom kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem plus placebo, kod odraslih pacijenata sa akutnom manijom, uočena je veća incidenca ekstrapiramidalnih neželjenih događaja (posebno tremor), somnolencije i povećanje telesne mase u grupi koja je dobijala kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem sa litijumom u odnosu na grupu koja je dobijala kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem sa placebo (videti odeljak 5.1).

Pri istovremenoj primeni natrijum-valproata i kvetiapina njihovi farmakokinetički parametri nisu bili promenjeni u klinički značajnoj meri. Retrospektivna studija sprovedena sa decom i adolescentima koji su dobijali valproat, kvetiapin ili oba leka zajedno, ukazala je na veću incidencu leukopenije i neutropenije u grupi koja je bila na kombinovanoj terapiji u odnosu na grupe sa monoterapijom.

Nisu rađene studije ispitivanja interakcija sa najčešće primenjivanim kardiovaskularnim lekovima.

Potreban je oprez kada se kvetiapin primenjuje sa lekovima koji dovode do poremećaja ravnoteže elektrolita ili produženja QT intervala.

Prijavljeni su slučajevi lažno pozitivnih rezultata enzimskih imunotestova na metadon i triciklične antidepresive kod pacijenata koji su primenjivali kvetiapin. Preporučuje se potvrda rezultata imunotestova koji su pod znakom pitanja, odgovarajućom hromatografskom metodom.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

#### *Prvi trimestar*

Ograničen broj objavljenih podataka o izloženosti tokom trudnoće (tj. između 300-1000 ishoda trudnoće), uključujući individualne izveštaje i neke opservacione studije ne ukazuju na povećani rizik od malformacija usled terapije. Međutim, ne može se doneti konačni zaključak na osnovu dostupnih podataka. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Prema tome, kvetiapin treba koristiti u trudnoći samo ako korist opravdava potencijalni rizik.

#### *Treći trimestar*

Kod novorođenčadi koja su tokom trećeg trimestra trudnoće bila izložena antipsihoticima (uključujući kvetiapin) uočen je povećan rizik od neželjenih reakcija kao što su ekstrapiramidalni simptomi i/ili simptomi obustave leka. Ovi simptomi su bili različitog intenziteta i trajanja. Prijavljeni su agitacija, hipertoniya, hipotoniya, tremor, somnolencija, respiratorni distress sindrom i poremećaj ishrane. Stoga se novorođenčad koja su tokom trećeg trimestra trudnoće bila izložena kvetiapinu moraju pažljivo pratiti.



## Dojenje

Na osnovu ograničenih objavljenih podataka o ekskreciji kvetiapina u humano mleko, čini se da ekskrecija kvetiapina pri terapijskim dozama nije ujednačena. Usled nedostatka robusnih podataka, odluku da li prekinuti dojenje ili terapiju kvetiapienom treba doneti imajući u vidu korist dojenja za dete i korist terapije za majku.

## Plodnost

Nije procenjen uticaj kvetiapina na plodnost kod ljudi. Kod pacova su uočeni efekti povezani sa povećanom koncentracijom prolaktina, iako ovo nije direktno relevantno za ljude (videti odeljak 5.3 pretklinički podaci).

## 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Budući da kvetiapin primarno deluje na centralni nervni sistem, može da izazove somnolenciju i može uticati na aktivnosti za koje je potrebna koncentracija. Prema tome, pacijentima se ne savetuje da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama dok se ne utvrdi njihova individualna osetljivost na ove efekte.

## 4.8. Neželjena dejstva

Najčešće zabeležene neželjene reakcije na kvetiapin ( $\geq 10\%$ ) su: somnolencija, vrtoglavica, glavobolja, suva usta, sindrom obustave (prekida primene leka), povećanje koncentracije triglicerida u serumu, povećanje ukupnog holesterola (predominantno LDL holesterola), smanjenje HDL holesterola, povećanje telesne mase, smanjenje hemoglobina i ekstrapiramidalni simptomi.

Incidenca neželjenih reakcija povezanih sa primenom kvetiapina prikazana je u tabeli ispod u formatu preporučenom od strane CIOMS III radne grupe (*Council for International Organizations of Medical Science; 1995*).

### Tabela 1 Neželjene reakcije u vezi sa primenom kvetiapina

*Prema učestalosti neželjena dejstva su klasifikovana na sledeći način: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), veoma retka ( $< 1/10000$ ) i nepoznate učestalosti (učestalost se ne može proceniti na osnovu raspoloživih podataka).*

Klasa sistema organa	Veoma česta	Česta	Povremena	Retka	Veoma retka	Nepoznata
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Smanjenje koncentracije hemoglobina <sup>22</sup>	Leukopenija <sup>1,28</sup> smanjen broj neutrofila, povećanje broja eozinofila <sup>27</sup>	Neutropenija <sup>1</sup> , trombocitopenija, anemija, smanjen broj trombocita <sup>13</sup>	Agranulocitoza <sup>26</sup>		
<i>Poremećaji imunskog</i>			Preosetljivost (uključujući alergijske reakcije na koži)		Anafilaktička reakcija <sup>5</sup>	
<i>Endokrini poremećaji</i>		Hiperprolaktinemija <sup>15</sup> , smanjenje ukupnog T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , smanjenje slobodnog T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , smanjenje ukupnog T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , povećanje TSH <sup>24</sup>	Smanjenje slobodnog T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , hipotiroidizam <sup>21</sup>		Poremećaj sekrecije antidiuretskog hormona	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Povećanje triglicerida u serumu <sup>10,30</sup>	Povećani apetit, povećanje koncentracije	Hiponatrijemija <sup>19</sup> , Dijabetes melitus <sup>1,5</sup>	Metabolički sindrom <sup>29</sup>		

	Povećanje ukupnog holesterola (predominantn o LDL holesterola) <sup>11,30</sup> Smanjenje HDL holesterola <sup>17,30</sup> , povećanje telesne mase <sup>8,30</sup>	glukoze do hiperglikemijskih granica <sup>6,30</sup>	Egzacerbacija postojećeg dijabetes melitusa			
<b><i>Psijatrijski poremećaji</i></b>		Abnormalni snovi i noćne more, suicidalne ideacije i suicidalno ponašanje <sup>20</sup>		Somnambulizam i povezani poremećaji kao što su pričanje u snu i poremećaj konzumiranja hrane povezan sa spavanjem		
<b><i>Poremećaji nervnog sistema</i></b>	Vrtoglavica <sup>4,16</sup> sommelencija <sup>2,1</sup> glavobolja, ekstrapiramidal ni simptomi <sup>1,21</sup>	Dizartrija	Konvulzije <sup>1</sup> , sindrom nemirnih nogu, tardivna diskinezija <sup>1,5</sup> , sinkopa <sup>4,16</sup>			
<b><i>Kardiološki poremećaji</i></b>		Tahikardija <sup>4</sup> , Palpitacije <sup>23</sup>	Produženje QT intervala <sup>1,12,18</sup> Bradikardija <sup>32</sup>			
<b><i>Poremećaji oka</i></b>		Zamagljen vid				
<b><i>Vaskularni poremećaji</i></b>		Ortostatska hipotenzija <sup>4,16</sup>		Venski tromboemboliz am <sup>1</sup>		
<b><i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i></b>		Dispneja <sup>23</sup>	Rinitis			
<b><i>Gastrointestinalni poremećaji</i></b>	Suva usta	Konstipacija, dispepsija, povraćanje <sup>25</sup>	Disfagija <sup>7</sup>	Pankreatitis <sup>1</sup> , intestinalna opstrukcija/ileus		
<b><i>Hepatobilijarni i poremećaji</i></b>		Povećanje alanin aminotransferaze u serumu (ALT) <sup>3</sup> , povećanje gama- GT <sup>3</sup>	Povećanje aspartat transaminaze u serumu (AST) <sup>3</sup>	Žutica <sup>5</sup> , Hepatitis		
<b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i></b>					Angioedem <sup>5</sup> , Stivens- Džonsonov sindrom <sup>5</sup>	Toksična epidermalna nekroliza, Eritema multiforme
<b><i>Poremećaji mišično- koštanog sistema i vezivnog tkiva,</i></b>					Rabdomioliza	
<b><i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i></b>			Retencija urina			
<b><i>Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja</i></b>						Neonatalni sindrom obustave leka <sup>31</sup>
<b><i>Poremećaji reproduktivno g sistema i dojki</i></b>			Seksualna disfunkcija	Prijapizam, galaktoreja, oticanje dojki, menstrualni poremećaji		

<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Simptomi obustave leka <sup>1,9</sup>	Blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		Neuroleptični maligni sindrom <sup>1</sup> , hipotermija		
<b>Ispitivanja</b>				Povećanje koncentracije kreatin fosfokinaze u krvi <sup>14</sup>		

- (1) Videti odeljak 4.4.
- (2) Može doći do pojave somnolencije, obično tokom prve dve nedelje lečenja, koja najčešće prolazi tokom dalje primene kvetiapina.
- (3) Asimptomatsko povećanje (pomak sa normalnih na >3x ULN (dozvoljena gornja granica) u bilo kom trenutku) transaminaza (ALT, AST) ili gama-GT u serumu uočeno je kod pojedinih pacijenata koji su uzimali kvetiapin. Ovo povećanje je obično bilo reverzibilno tokom kontinuirane terapije kvetiapienom.
- (4) Kao i drugi antipsihotici koji blokiraju aktivnost alfa1 adrenergičkih receptora, kvetiapin često može da prouzrokuje ortostatsku hipotenziju koja je povezana sa vrtoglavicom, tahikardijom, a kod nekih pacijenata i sinkopom, posebno tokom inicijalnog perioda titracije doze (videti odeljak 4.4).
- (5) Izračunavanje frekvence ovih neželjenih dejstava je bazirano samo na osnovu podataka iz postmarketinškog perioda.
- (6) Koncentracija glukoze u krvi natašte  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L), ili koncentracija glukoze u krvi posle obroka  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L) pri najmanje jednom merenju.
- (7) Povećanje učestalosti disfagije uzrokovane kvetiapienom u odnosu na placebo uočeno je samo u kliničkim studijama sa pacijentima sa bipolarnom depresijom.
- (8) Zasnovano na povećanju telesne mase >7% u odnosu na početne vrednosti. Kod odraslih se javlja najčešće tokom prvih nekoliko nedelja lečenja.
- (9) U placebo kontrolisanim kliničkim studijama akutne monoterapije u kojima su ispitivani simptomi obustave leka, najčešće su prijavljivani sledeći apstinencijalni simptomi: nesanica, mučnina, glavobolja, dijareja, povraćanje, vrtoglavica i razdražljivost. Incidenca ovih događaja je značajno smanjena posle prve nedelje od obustave leka.
- (10) Trigliceridi  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 2,258$  mmol/L) (pacijenti  $\geq 18$  godina) ili  $\geq 150$  mg/dL ( $\geq 1,694$  mmol/L) (pacijenti < 18 godina) pri najmanje jednom merenju.
- (11) Holesterol  $\geq 240$  mg/dL ( $\geq 6,2064$  mmol/L) (pacijenti  $\geq 18$  godina) ili  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 5,172$  mmol/L) (pacijenti < 18 godina) pri najmanje jednom merenju. Povećanje LDL holesterola od  $\geq 30$  mg/dL ( $\geq 0,769$  mmol/L) bilo je veoma često. Prosečna promena kod pacijenata kod kojih je došlo do ovog povećanja bila je 41,7 mg/dL ( $\geq 1,07$  mmol/L).
- (12) Videti tekst ispod.
- (13) Trombociti  $\leq 100 \times 10^9/L$  pri najmanje jednom merenju.
- (14) Prema podacima iz kliničkih studija povećanje kreatin fosfokinaze u krvi nije bilo povezano sa neuroleptičkim malignim sindromom.
- (15) Koncentracije prolaktina (pacijenti > 18 godina): > 20 mikrograma/L (> 869,56 pmol/L) kod muškaraca; > 30 mikrograma/L (> 1304,34 pmol/L) kod žena, u bilo koje vreme.
- (16) Može dovesti do padova.
- (17) HDL holesterol: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) kod muškaraca; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) kod žena, u bilo koje vreme.
- (18) Incidenca pacijenata kod kojih je došlo do promene QTc intervala sa < 450 msec do  $\geq 450$  msec uz povećanje od  $\geq 30$  msec. U placebo kontrolisanim kliničkim studijama sa kvetiapienom srednja vrednost promene QTc intervala i incidenca pacijenata sa klinički značajnom promenom QTc je slična između kvetiapina i placeba.
- (19) Promena sa > 132 mmol/L na  $\leq 132$  mmol/L pri najmanje jednom merenju.
- (20) Prijavljeni su slučajevi suicidalnih ideacija i suicidalnog ponašanja tokom lečenja kvetiapienom ili ubrzo nakon prekida terapije (videti odeljke 4.4 i 5.1).
- (21) Videti odeljak 5.1.
- (22) Smanjenje hemoglobina na  $\leq 13$  g/dL (8,07 mmol/L) kod muškaraca,  $\leq 12$  g/dL (7,45 mmol/L) kod žena, pri najmanje jednom merenju, dogodilo se kod 11% pacijenata koji su bili na kvetiapinu u svim studijama uključujući produžene otvorene faze ovih studija. U

ovoj grupi pacijenata prosečno maksimalno smanjenje hemoglobina, u bilo koje vreme iznosilo je -1,50 g/dL.

(23) Ovi slučajevi su se često javljali zajedno sa tahikardijom, vrtoglavicom, ortostatskom hipotenzijom i/ili postojećim kardiološkim/respiratornim oboljenjem.

(24) Zasnovano na promeni od normalnih vrednosti pre terapije do potencijalno klinički značajnih vrednosti u bilo koje vreme tokom terapije, u svim studijama. Promene u ukupnom T<sub>4</sub>, slobodnom T<sub>4</sub>, ukupnom T<sub>3</sub> i slobodnom T<sub>3</sub> definisane su kao < 0,8 x dozvoljena donja granica (pmol/L), a promena u TSH kao >5 mIU/L, u bilo koje vreme.

(25) Zasnovano na povećanoj učestalosti povraćanja kod starijih pacijenata (≥ 65 godina starosti).

(26) Na osnovu promene u broju neutrofila sa početne vrednosti ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L na < 0,5 x 10<sup>9</sup>/L, u bilo koje vreme tokom terapije i na osnovu pacijenata sa teškom neutropenijom (< 0,5x10<sup>9</sup>/L) i infekcijom tokom svih kliničkih studija sa kvetiapiinom (videti odeljak 4.4).

(27) Zasnovano na promeni od normalnih vrednosti pre terapije do potencijalno klinički značajnih vrednosti u bilo koje vreme tokom terapije, u svim studijama. Promene u broju eozinofila definisane su kao ≥ 1 x 10<sup>9</sup> ćelija/L, u bilo koje vreme.

(28) Zasnovano na promeni od normalnih vrednosti pre terapije do potencijalno klinički značajnih vrednosti u bilo koje vreme tokom terapije, u svim studijama. Promene u broju leukocita definisane su kao ≤ 3 x 10<sup>9</sup> ćelija/L, u bilo koje vreme.

(29) Zasnovano na prijavljenim neželjenim događajima koji se odnose na metabolički sindrom, u svim kliničkim studijama sa kvetiapiinom.

(30) U kliničkim studijama, kod pojedinih pacijenata došlo je do razvoja više od jednog metaboličkog poremećaja npr. telesne mase, povećanje koncentracije glukoze i lipida u krvi (videti odeljak 4.4).

(31) Videti odeljak 4.6.

(32) Može se javiti tokom ili neposredno nakon početka terapije i može se dovesti u vezu sa hipotenzijom i/ili sinkopom. Frekvencija je određena na osnovu bradikardije i sa njom povezanih događaja u svim kliničkim studijama sa kvetiapiinom.

Slučajevi produžetka QT intervala, ventrikularnih aritmija, iznenadne neobjašnjive smrti, zastoja srca i *torsade de pointes* uočeni su pri primeni neuroleptika i smatraju se klasnim efektom.

### **Pedijatrijska populacija**

Sve neželjene reakcije opisane u gornjem tekstu, za odrasle pacijente, treba očekivati i u pedijatrijskoj populaciji. U sledećoj tabeli date su neželjene reakcije koje se javljale sa većom frekvencom kod dece i adolescenata (10-17 godina starosti) u odnosu na odrasle pacijente i neželjene reakcije koje su uočene samo kod dece i adolescenata, a nisu kod odraslih osoba.

### **Tabela 2 Neželjene reakcije kod dece i adolescenata povezane sa terapijom kvetiapiinom koje se javljaju sa većom frekvencijom nego kod odraslih ili nisu identifikovane u odrasloj populaciji**

Učestalost neželjenih reakcija klasifikovana je na sledeći način: veoma česta (≥1/10), česta (≥1/100, <1/10), povremena (≥1/1000, <1/100), retka (≥1/10000, <1/1000) i veoma retka (<1/10000).

<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Veoma česta</b>	<b>Česta</b>
<b><i>Endokrinološki poremećaji</i></b>	Povećanje koncentracije prolaktina <sup>1</sup>	
<b><i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i></b>	Povećani apetit	
<b><i>Poremećaji nervnog sistema</i></b>	Ekstrapiramidalni simptomi <sup>3,4</sup>	Sinkopa
<b><i>Vaskularni poremećaji</i></b>	Povećanje krvnog pritiska <sup>2</sup>	

<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		Rinitis
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Povraćanje	
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>		Razdražljivost <sup>3</sup>

1. Koncentracije prolaktina (pacijenti < 18 godina starosti): > 20 mikrograma/L (>869,56 pmol/L) muškarci; > 26 mikrograma/L (> 1130,428 pmol/L) žene u bilo koje vreme. Manje od 1% pacijenata su imali povećanje koncentracije prolaktina >100 mikrograma/L.
2. Povećanje iznad klinički značajnih vrednosti (na osnovu kriterijuma „*National Institutes of Health*“) ili povećanje > 20 mmHg za sistolni ili > 10 mmHg za dijastolni krvni pritisak u bilo koje vreme, u dve kratkotrajne (3-6 nedelja) placebo kontrolisane studije sprovedene na deci i adolescentima.
3. Napomena: Učestalost je slična kao kod odraslih pacijenata, s tim što kod dece i adolescenata može imati drugačije kliničke implikacije, u odnosu na odrasle osobe.
4. Videti odeljak 5.1

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 fax: +381 (0)11 39 51 131  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

### Simptomi

Generalno, prijavljeni znaci i simptomi predoziranja kvetiapiinom bili su posledica pojačanja poznatih farmakoloških efekata kvetiapina, npr. pospanost i sedacija, tahikardija, hipotenzija i antiholinergički efekti. Predoziranje može dovesti do prolongacije QT intervala, konvulzija, status epileptikusa, rabdomiolize, respiratorne depresije, urinarne retencije, konfuzije, delirijuma i/ili agitacije, kome i smrti. Kod pacijenta sa postojećim teškim kardiovaskularnim bolestima povećan je rizik od efekata predoziranja kvetiapiinom (videti odeljak 4.4 *Ortostatska hipotenzija*).

### Terapija predoziranja

Ne postoji specifičan antidot u slučaju predoziranja kvetiapiinom. Ukoliko je stanje pacijenta veoma ozbiljno, treba uzeti u obzir mogućnost unosa više različitih lekova i odmah započeti intenzivnu terapiju koja obuhvata uspostavljanje i održavanje prohodnosti disajnih puteva, adekvatnu oksigenaciju i ventilaciju i praćenje kardiovaskularnog statusa pacijenta.

Na osnovu objavljenog u literaturi, pacijenti sa delirijumom i agitacijom i jasnim antiholinergičkim sindromom mogu se lečiti fizostigminom, 1-2 mg (uz kontinuirano praćenje EKG). Ovo se ne preporučuje kao standardna terapija zbog potencijalnog negativnog dejstva fizostigmina na srčanu provodljivost. Fizostigmin se može primenjivati ako nema EKG aberacija. Fizostigmin se ne sme primenjivati u slučaju disritmija, bilo kog stepena srčanog bloka i proširenja QRS intervala.

Iako sprečavanje resorpcije pri predoziranju kvetiapiinom nije ispitivano, lavaža želuca može biti korisna kod teških trovanja i ukoliko ju je moguće sprovesti u toku prvog sata od ingestije. Može se razmotriti i primena aktivnog uglja.

U slučaju predoziranja kvetiapiinom, refraktornu hipotenziju treba lečiti na odgovarajući način, primenom intravenskih rastvora i/ili simpatomimetika. Adrenalin i dopamin se moraju izbegavati, pošto stimulacija beta receptora može dovesti do pogoršanja hipotenzije u uslovima kvetiapiinom indukovane alfa blokade.

Pacijent mora biti pod strogim nadzorom do svog oporavka.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** **Antipsihotici; diazepini, oksazepini i tiazepini**

**ATC šifra: N05AH04**

#### ***Mehanizam delovanja***

Kvetiapin je atipičan antipsihotik. Kvetiapin i njegov aktivni metabolit u plazmi ljudi, norkvetiapin deluju na širok spektar neurotransmiterskih receptora. Kvetiapin i norkvetiapin pokazuju afinitet za serotoninske (5HT<sub>2</sub>) i dopaminske D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub> receptore u mozgu. Smatra se da ova kombinacija receptorskog antagonizma sa visokom selektivnošću za 5HT<sub>2</sub> u odnosu na D<sub>2</sub>- receptore doprinosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i niskoj povezanosti leka Kvetiapin PharmaS sa ekstrapiramidalnim neželjenim dejstvima (EPS) u odnosu na tipične antipsihotike. Kvetiapin i norkvetiapin nemaju značajan afinitet za benzodiazepinske receptore, a imaju visok afinitet za histaminergičke i adrenergičke α<sub>1</sub>-receptore i umeren afinitet za adrenergičke α<sub>2</sub>-receptore. Kvetiapin takođe ima nizak ili nikakav afinitet za muskarinske receptore, dok norkvetiapin ima umeren do visok afinitet za nekoliko tipova muskarinskih receptora koji može objasniti antiholinergički (muskarinski) efekat. Inhibicija norepinefrinskog transportera (NET) i parcijalno agonističko delovanje na 5HT<sub>1A</sub> receptoru, pod uticajem norkvetiapina, doprinose antidepresivnom terapijskom efektu leka Kvetiapin PharmaS.

#### ***Farmakodinamsko dejstvo***

Kvetiapin se pokazao aktivan u testovima antipsihotične aktivnosti, kao što je uslovljeno izbegavanje. Takođe, on blokira aktivnost dopaminskih agonista, što se može utvrditi bilo elektrofiziološki ili promenama u ponašanju, i podiže koncentracije dopaminskih metabolita - neurohemijskih pokazatelja blokade D<sub>2</sub>-receptora.

Rezultati pretkliničkih ispitivanja u cilju predviđanja podložnosti ekstrapiramidalnim neželjenim dejstvima otkrili su da kvetiapiin ima atipičan profil i nije kao standardni antipsihotici. Kvetiapin ne dovodi do dopaminske D<sub>2</sub>-receptorske supersenzitivnosti nakon hronične upotrebe. Kvetiapin dovodi do samo blage katepsije u dozama koje efektivno blokiraju D<sub>2</sub> dopaminske receptore.

Nakon hronične primene, kvetiapiin pokazuje selektivnost za limbički sistem tako što izaziva blokadu depolarizacije mezolimbickih, ali ne i nigrostrijatalnih neurona koji sadrže dopamin. Kvetiapin ispoljava minimalnu sklonost za izazivanje distonije kod Cebus majmuna koji su ili prethodno senzitivisani haloperidolom, ili koji ranije nisu primali nikakve lekove, nakon akutne i hronične primene (videti odeljak 4.8).

#### ***Klinička efikasnost***

##### **Shizofrenija**

U tri placebo kontrolisane kliničke studije kod pacijenata sa shizofrenijom u kojima su korišćene različite doze kvetiapina, nisu pokazane razlike između kvetiapina i placeba u incidenci ekstrapiramidalnih neželjenih dejstava ili potrebi za istovremenom primenom antiholinergika. Placebo kontrolisana studija u kojoj su ispitivane fiksne doze kvetiapina u doznom rasponu od 75 mg/dan do 750 mg/dan, nije dala dokaza o povećanju EPS ili potrebi za istovremenom primenom antiholinergika. Dugoročna efikasnost kvetiapina u prevenciji relapsa shizofrenije nije utvrđena u slepim kliničkim ispitivanjima. U otvorenim kliničkim

ispitivanjima kod pacijenata sa shizofrenijom, kvetiapin je bio efikasan u održavanju kliničkog poboljšanja za vreme nastavka terapije, kod pacijenata koji su inicijalno odgovorili na terapiju, što ukazuje na određeni nivo dugoročne efikasnosti.

### Bipolarni poremećaj

U četiri placebo kontrolisana klinička ispitivanja za procenjivanje doza kvetiapina sve do doze od 800 mg dnevno za terapiju umerenih do teških maničnih epizoda, u po dve studije kao monoterapija, i kao dopunska terapija uz litijum ili divalproeks, nije bilo razlika između terapijskih grupa koje su primale kvetiapin i placebo u incidenci ekstrapiramidalnih neželjenih dejstava ili potrebi za istovremenom upotrebom antiholinergika.

U terapiji umerenih do teških maničnih epizoda, kvetiapin je pokazao superiornu efikasnost u odnosu na placebo u smanjenju maničnih simptoma posle 3 i 12 nedelja, u dva ispitivanja gde je korišćen kao monoterapija. Iz dugoročnih studija nema dokaza koji bi potvrdili efikasnost leka kvetiapin u sprečavanju kasnijih maničnih ili depresivnih epizoda. Podaci o delovanju kvetiapina u kombinaciji sa divalproeksom ili litijumom u akutnim umerenim do teškim maničnim epizodama posle 3 i 6 nedelja su ograničeni. Međutim, pacijenti su dobro podnosili kombinovanu terapiju. Podaci pokazuju dodatni efekat posle 3 nedelje. Druga studija nije pokazala dodatni efekat posle 6 nedelja.

Prosečna srednja doza kvetiapina primenjena poslednje nedelje kod pacijenata koji su odgovorili na terapiju bila je približno 600 mg/dan, a približno 85% ovih pacijenata primalo je doze između 400 mg/dan i 800 mg/dan.

U 4 kliničke studije koje su trajale 8 nedelja kod pacijenata sa umerenim do teškim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju I ili II, kvetiapin 300 mg i 600 mg je bio značajno superiorniji od placeba u relevantnim merama ishoda: srednje poboljšanje MADRS skora i odgovor koji se definiše kao minimum 50% poboljšanja u ukupnom MADRS skoru, u odnosu na vrednosti pre primene terapije. Nije bilo razlike u veličini efekta kod pacijenata koji su primali kvetiapin u dozi od 300 mg i pacijenata koji su primali dozu od 600 mg.

U fazi nastavka dve od ovih studija, pokazano je da je dugotrajna terapija pacijenata koji su reagovali na kvetiapin 300 mg ili 600 mg bila efikasna u poređenju sa placeboom kada se radilo o simptomima depresije, ali ne i kada se radilo o simptomima manije.

U dve studije za prevenciju recidiva u kojima je kvetiapin ispitivan u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja, kod pacijenata sa maničnim, depresivnim ili mešovitim epizodama, kombinacija sa kvetiapinom je bila superiornija u odnosu na monoterapiju stabilizatorima raspoloženja, u smislu produženja vremena do pojave bilo kog događaja vezanog za raspoloženje (manično, depresivno ili mešovito). Kvetiapin je primenjivan dva puta na dan u ukupnoj dozi od 400 mg do 800 mg na dan kao kombinovana terapija uz litijum ili valproat.

U šestonedeljnoj, randomizovanoj studiji primene kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem u kombinaciji sa litijumom u poređenju sa kombinacijom kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem plus placebo, kod odraslih pacijenata sa akutnom manijom, razlika u prosečnom poboljšanju YMRS skale, u grupi kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem plus litijum u odnosu na kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem plus placebo iznosila je 2,8 poena, a razlika u broju pacijenata koji su odgovorili na terapiju (definisano kao poboljšanje od 50% u odnosu na bazalne vrednosti YMRS skale) bila je 11% (79% u grupi kojoj je dodat litijum u odnosu na 68% u grupi kojoj je dodat placebo).

U jednoj dugoročnoj studiji (u trajanju do 2 godine,) u kojoj je ispitivana prevencija rekurencije kod pacijenata sa maničnim, depresivnim ili mešovitim epizodama pokazano je da je kvetiapin bio superiorniji u odnosu na placebo u produženju vremena do rekurencije bilo koje od epizoda poremećaja raspoloženja (maničnih, mešovitih ili depresivnih epizoda) u bipolarnom poremećaju tipa I. U ovoj studiji broj pacijenata kod kojih je došlo do rekurencije epizode poremećaja raspoloženja je bio 91 (22,5%) u grupi na kvetiapinu, 208 (51,5%) u placebo grupi i 95 (26,1%) u grupi na litijumu. Rezultati ove studije su pokazali da su kod pacijenata koji su odgovorili na terapiju kvetiapinom u otvorenoj fazi studije, a zatim tokom dvostruko slepe

faze nastavili terapiju kvetiapiinom ili bili prebačeni na litijum ili placebo, prebacivanje pacijenata na litijum nije bilo povezano sa produženjem vremena do rekurencije poremećaja raspoloženja.

Klinička ispitivanja su pokazala da je kvetiapin efikasan kod shizofrenije i manije kada se primenjuje dva puta na dan, iako kvetiapin ima poluvreme eliminacije približno 7 časova. Ovo je dodatno podržano podacima sa pozitronske emisije tomografije (PET) kojom je identifikovano da kvetiapin ostaje vezan za 5HT<sub>2</sub>- i D<sub>2</sub> receptore u trajanju do 12 časova. Bezbednost i efikasnost doza većih od 800 mg/dan nije procenjavana.

### ***Bezbednost u kliničkim studijama***

U kratkotrajnim, placebo kontrolisanim kliničkim studijama sa pacijentima sa shizofrenijom i bipolarnom manijom, ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je slična placebo (shizofrenija: 7,8% kvetiapin i 8,0% placebo; bipolarna manija: 11,2% kvetiapin i 11,4% placebo). Veća incidenca ekstrapiramidalnih simptoma kod pacijenata na kvetiapiinu u odnosu na placebo uočena je u kratkotrajnim, placebo kontrolisanim kliničkim studijama sa pacijentima sa velikim depresivnim poremećajem i bipolarnom depresijom. U kratkotrajnim, placebo kontrolisanim kliničkim studijama sa pacijentima sa bipolarnom depresijom ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je 8,9% za kvetiapin u poređenju sa 3,8% za placebo. U kratkotrajnim, placebo kontrolisanim kliničkim studijama monoterapije kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem, ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je 5,4% u grupama na kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem u poređenju sa 3,2% na placebo. U kratkotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji monoterapije kod starijih pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem, ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je 9,0% za kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem u poređenju sa 2,3% za placebo. U studijama sa pacijentima sa bipolarnom depresijom kao i velikim depresivnim poremećajem, incidenca pojedinih ekstrapiramidalnih simptoma (npr. akatizija, ekstrapiramidalni poremećaj, tremor, diskinezije, distonija, nemir, nevoljne mišićne kontrakcije, psihomotorna hiperaktivnost i rigidnost mišića) nije prelazila 4% u bilo kojoj ispitivanoj grupi.

U kratkotrajnim, placebo kontrolisanim studijama sa fiksnim dozama leka (od 50 mg/dnevno do 800 mg/dnevno), u trajanju od 3 do 8 nedelja, srednja vrednost povećanja telesne mase pacijenata koji su bili na terapiji kvetiapiinom, iznosio je 0,8 kg za dozu od 50 mg/dnevno, do 1,4 kg za dozu od 600 mg/dnevno (sa manjim dobitkom na telesnoj masi za dozu od 800 mg/dnevno), u poređenju sa 0,2 kg kod pacijenata koji su primali placebo. Procenat pacijenata lečenih kvetiapiinom koji su dobili  $\geq 7\%$  na telesnoj masi iznosio je 5,3% za dozu od 50 mg/dnevno do 15,5% za dozu od 400 mg/dnevno (sa manjim dobitkom na telesnoj masi za doze od 600 mg/dnevno i 800 mg/dnevno), u poređenju sa 3,7% kod pacijenata koji su primali placebo.

U šestonedeljnoj, randomizovanoj studiji primene kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem u kombinaciji sa litijumom u poređenju sa kombinacijom kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem plus placebo, kod odraslih pacijenata sa akutnom manijom, utvrđeno je da kombinovanje kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem sa litijumom dovodi do više neželjenih događaja (63% u odnosu na 48% sa kombinacijom kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem plus placebo). Prijavljena je veća incidenca ekstrapiramidalnih simptoma (16,8%) kod pacijenata u grupi kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem plus litijum u odnosu na grupu kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem plus placebo (6,6%). To je uglavnom bio tremor (15,6% pacijenata u grupi kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem plus litijum i 4,9% u grupi kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem plus placebo). Incidenca somnolencije bila je veća u grupi kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem plus litijum (12,7%) u odnosu na kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem plus placebo (5,5%). Pored toga, veći broj pacijenata u grupi kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem plus litijum (8,0%) dobio je na telesnoj masi ( $\geq 7\%$ ) na kraju terapije u odnosu na grupu kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem plus placebo (4,7%).

Dugotrajne studije prevencije relapsa sastojale su se od otvorenog perioda (od 4 do 36 nedelja) tokom koga su svi pacijenti lečeni kvetiapiinom, nakon čega je sledio period randomizovanog povlačenja u kome su pacijenti bili randomizovani u grupe sa kvetiapiinom ili placebo. Kod pacijenata koji su randomizovani u grupu sa kvetiapiinom, prosečan dobitak na telesnoj masi iznosio je 2,56 kg po završetku otvorenog perioda i 3,22 kg posle 48 nedelja dvostruko slepog perioda. Za pacijente na placebo, ove vrednosti iznosile su 2,39 kg posle otvorenog perioda i 0,89 kg posle 48 nedelja dvostruko slepog perioda.



U placebo kontrolisanim studijama na starijim pacijentima sa demencijom povezanom sa psihozom, incidence cerebrovaskularnih neželjenih događaja na 100 pacijent-godina nije bila veća na kvetiapinu u odnosu na placebo.

U svim kratkotrajnim, placebo kontrolisanim kliničkim studijama u kojima je kvetiapin primenjivan kao monoterapija, kod pacijenata koji su na početku studije imali broj neutrofila  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , incidenca pojave najmanje jednog pomaka do broja neutrofila  $< 1,5 \times 10^9/L$  iznosila je 1,9% u grupi koja je bila na terapiji kvetiapinom, u poređenju sa 1,5% u grupi koja je primala placebo. Incidenca smanjenja broja neutrofila na  $>0,5 - <1,0 \times 10^9/L$  je bila ista kod pacijenata na terapiji kvetiapinom i placebo (0,2%). U svim kliničkim ispitivanjima (placebo kontrolisanim, otvorenim, sa aktivnim komparatorima), kod pacijenata koji su na početku studije imali broj neutrofila  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , incidenca pojave bar jednog smanjenja broja neutrofila do  $< 1,5 \times 10^9/L$  i  $<0,5 \times 10^9/L$  iznosila je 2,9% i 0,21% kod pacijenata na terapiji kvetiapinom.

Primena kvetiapina bila je povezana sa dozno-zavisnim smanjenjem koncentracije tireoidnih hormona. Incidenca promena TSH iznosila je 3,2% za kvetiapin naspram 2,7% za placebo. Incidenca recipročnih potencijalno klinički značajnih promena u koncentraciji T3, T4 i TSH u ovim studijama bila je retka, a uočene promene koncentracije tiroidnih hormona nisu dovedene u vezu sa kliničkim simptomima hipotireoidizma.

Smanjenje ukupnog i slobodnog T4, bilo je maksimalno u prvih 6 nedelja lečenja kvetiapinom, a nije došlo do njihove dalje redukcije tokom dugotrajnog lečenja. U 2/3 svih slučajeva, po prekidu terapije kvetiapinom, došlo je do vraćanja ukupnog i slobodnog T4 na početne vrednosti, bez obzira na dužinu lečenja.

Katarakta/zamućenje sočiva

U kliničkoj studiji u kojoj je ispitivan potencijal kvetiapina da izazove kataraktu (200-800 mg/dnevno) u odnosu na risperidon (2-8 mg/dnevno), kod pacijenata sa shizofrenijom i shizoafektivnim poremećajem koji su bili na terapiji bar 21 mesec, procenat pacijenata sa povećanim stepenom zamućenja sočiva nije bio viši kod pacijenata na terapiji kvetiapinom (4%) u odnosu na risperidon (10%).

### *Pedijatrijska populacija*

#### **Klinička efikasnost**

Efikasnost i bezbednost kvetiapina je proučavana tokom 3-nedeljne placebo kontrolisane studije vezane za terapiju manije (n= 284 pacijenata iz SAD, 10-17 godina starosti). Oko 45% populacije pacijenata imalo je dodatno dijagnostifikovan ADHD. Zatim, sprovedena je 6-nedeljna placebo kontrolisana studija vezana za terapiju shizofrenije (n= 222 pacijenata, 13-17 godina starosti). U obe studije, isključeni su pacijenti za koje je poznato da ne reaguju na kvetiapin. Terapija kvetiapinom je započeta sa 50 mg/dnevno, drugog dana povećana je na 100 mg/dnevno; zatim je doza titrirana do ciljane doze (za terapiju manije 400-600 mg/dnevno; za terapiju shizofrenije 400-800 mg/dnevno) koristeći količine od 100 mg/dnevno koje su davane dva ili tri puta dnevno.

U ispitivanju manije, razlika u srednjoj vrednosti promene LS (metoda najmanjih kvadrata) od početne vrednosti u YMRS ukupnom rezultatu (aktivan minus placebo) je bila -5,21 za kvetiapin u dozi od 400 mg/dnevno i -6,56 za kvetiapin u dozi od 600 mg/dnevno. Stope odgovora (YMRS poboljšanje  $\geq 50\%$ ) su bile 64% za kvetiapin u dozi od 400 mg/dnevno, 58% za dozu od 600 mg/dnevno i 37% za placebo.

U ispitivanju shizofrenije, razlika u srednjoj vrednosti promene LS od početne vrednosti u PANSS ukupnom rezultatu (aktivan minus placebo) je bila -8,16 za kvetiapin u dozi od 400 mg/dnevno i -9,29 za kvetiapin u dozi od 800 mg/dnevno. Kvetiapin nije bio superioran u odnosu na placebo, ni pri primeni niže doze (400 mg/dnevno) niti pri primeni više doze (800 mg/dnevno), u odnosu na procenat pacijenata koji su postigli odgovor, a koji je definisan kao  $\geq 30\%$  smanjenje od početne vrednosti u PANSS ukupnom rezultatu. I kod manije i kod shizofrenije veće doze dovode do numerički niže stope odgovora.

U trećoj kratkoročnoj, placebo kontrolisanoj, kliničkoj studiji u kojoj je ispitivana monoterapija kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem kod dece i adolescenata (starosti 10 do 17 godina) sa bipolarnom depresijom nije dokazana efikasnost.

Nisu dostupni podaci o održavanju efekta ili o prevenciji pojave recidiva u ovoj uzrasnoj grupi pacijenta.

### **Klinička bezbednost**

U prethodno opisanim kratkotrajnim pedijatrijskim studijama sa kvetiapinom, procenat EPS događaja u grupama koje su primenjivale lek naspram placebo grupa bio je 12,9% naspram 5,3% u studiji sa pacijentima sa shizofrenijom, 3,6% naspram 1,1% u studiji sa pacijentima sa bipolarnom manijom i 1,1% naspram 0% u studiji sa pacijentima sa bipolarnom depresijom. Dobitak na telesnoj masi  $\geq 7\%$  u odnosu na bazalne vrednosti u grupama koje su primenjivale lek naspram placebo grupa iznosio je 17% naspram 2,5% u studijama sa pacijentima sa shizofrenijom i bipolarnom manijom i 13,7% naspram 6,8% u studiji sa pacijentima sa bipolarnom depresijom. Procenat događaja povezanih sa suicidom u grupama koje su primenjivale lek naspram placebo grupa bio je: 1,4% naspram 1,3% u studiji sa pacijentima sa shizofrenijom, 1,0% naspram 0% u studiji sa pacijentima sa bipolarnom manijom, 1,1% naspram 0% u studiji sa pacijentima sa bipolarnom depresijom. Tokom produžene faze praćenja nakon lečenja u studiji sa pacijentima sa bipolarnom depresijom, zabeležena su još dva dodatna događaja povezana sa suicidom kod dva pacijenta; jedan od ovih pacijenata bio je na terapiji kvetiapinom u vreme događaja.

### **Dugotrajna bezbednost**

U otvorenom produžetku akutnih ispitivanja (n=380 pacijenata) u trajanju od 26 nedelja, sprovedenih sa kvetiapinom, u fleksibilnim dozama, dobijeni su dodatni podaci o bezbednosti ovog leka kod pedijatrijskih pacijenata. Povećanje krvnog pritiska prijavljeno je kod dece i adolescenata, a povećan apetit, ekstrapiramidalni simptomi i povećanje koncentracije prolaktina u serumu prijavljeni su sa većom frekvencom kod dece i adolescenata u odnosu na odrasle (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Što se tiče povećanja telesne mase, posle prilagođavanja potrebnog zbog normalnog rasta tokom dužeg perioda, povećanje od najmanje 0,5 SD u indeksu telesne mase (BMI), u odnosu na bazalne vrednosti, uzeto je kao mera klinički značajne promene: 18,3% pacijenata lečenih kvetiapinom najmanje 26 nedelja ispunilo je ovaj kriterijum.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Kvetiapin se dobro resorbuje i u velikoj meri metaboliše nakon oralne primene. Uzimanje sa hranom ne utiče znatnije na bioraspoloživost kvetiapina. Maksimalne molarne koncentracije aktivnog metabolita norkvetiapina u stanju ravnoteže iznose 35% od onih zabeleženih za sam kvetiapin. Farmakokinetika kvetiapina i norkvetiapina je linearna unutar odobrenog raspona doziranja.

### Distribucija

Približno 83% kvetiapina se vezuje za proteine plazme.

### Metabolizam

Kvetiapin se ekstenzivno metaboliše u jetri. Na osnovno jedinjenje otpada manje od 5% neizmenjenog kvetiapina izlučenog u urinu ili fecesu, po davanju radioaktivno obeleženog kvetiapina. *In vitro* ispitivanjima je utvrđeno da je enzim CYP3A4 primarno odgovoran za metabolizam kvetiapina, koji je posredovan preko citohroma P450. Norkvetiapin se primarno formira i eliminiše preko CYP3A4.

Približno 73% radioaktivno obeleženog leka izluči se urinom, a 21% fecesom.

Kvetiapin i nekoliko njegovih metabolita (uključujući i norkvetiapin) pokazali su se slabim inhibitorima aktivnosti humanog citohroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 *in vitro*. *In vitro* inhibicija CYP se beleži samo pri koncentracijama koje su približno 5 do 50 puta veće od onih koje se beleže u doznom rasponu od 300 mg/dan do 800 mg/dan kod ljudi. Na osnovu ovih rezultata dobijenih *in vitro* malo je verovatno da će istovremena primena kvetiapina sa drugim lekovima da dovede do značajne inhibicije metabolizma drugog leka koji se odvija preko citohroma P450. Ispitivanja na životinjama ukazuju na to da kvetiapin može da

indukuje enzime citohroma P450. Međutim, u specifičnim ispitivanjima interakcija kod psihotičnih bolesnika nije utvrđena pojačana aktivnost citohroma P450 nakon primene kvetiapina.

#### Eliminacija

Poluvreme eliminacije kvetiapina iznosi približno 7 časova, a norkvetiapina 12 časova. Prosečna molarna dozna frakcija slobodnog kvetiapina i aktivni metabolit u humanoj plazmi norkvetiapin se izlučuju urinom u količini od <5%.

#### *Posebne populacije*

#### Pol

Farmakokinetika kvetiapina kod žena i muškaraca se ne razlikuje.

#### Stariji pacijenti

Srednja vrednost klirensa kvetiapina kod starijih osoba je približno 30% do 50% niža nego kod odraslih osoba starosti između 18 i 65 godina.

#### Oštećenje bubrega

Srednja vrednost klirensa kvetiapina iz plazme bila je smanjena za približno 25% kod ispitanika sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), ali individualne vrednosti klirensa nalaze se unutar raspona normalnih vrednosti.

#### Oštećenje jetre

Srednja vrednost klirensa kvetiapina iz plazme smanjena je za približno 25% kod ljudi za koje se zna da imaju oštećenje jetre (stabilna alkoholna ciroza). Budući da se kvetiapin ekstenzivno metaboliše u jetri, očekuju se povećane koncentracije u plazmi kod pacijenata sa oštećenjem jetre. Kod ovih pacijenata može biti neophodno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.2).

#### ***Pedijatrijska populacija***

Farmakokinetički podaci su sakupljeni od devetoro dece uzrasta 10-12 godina i 12 adolescenata, koji su bili u stanju dinamičke ravnoteže sa 400 mg kvetiapina dva puta dnevno. U ravnotežnom stanju, dozom normalizovana koncentracija osnovne komponente - kvetiapina u plazmi, kod dece i adolescenata (10-17 godina starosti) je uglavnom bila slična onoj kod odraslih, iako je C<sub>max</sub> kod dece bila na gornjoj granici opsega zabeleženog kod odraslih. Za aktivni metabolit, norkvetiapin, PIK je bio veći za približno 62% kod dece (10-12 godina) i za približno 28% kod adolescenata (13-17 godina) i C<sub>max</sub> je bila veća za približno 49% kod dece (10-12 godina) i za približno 14% kod adolescenata (13-17 godina), u poređenju sa odraslima.

### **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

Nije bilo dokaza o genotoksičnosti u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima genotoksičnosti. Kod laboratorijskih životinja pri klinički relevantnom stepenu izloženosti zabeležene su sledeće devijacije, koje još uvek nisu potvrđene u dugoročnim kliničkim istraživanjima: kod pacova, zabeleženo je taloženje pigmenta u tiroidnoj žlezdi; kod makaki majmuna hipertrofija tiroidnih folikularnih ćelija, snižavanje koncentracije T<sub>3</sub> u plazmi, smanjene koncentracije hemoglobina i smanjenje broja eritrocita i leukocita; kod pasa zamućenje sočiva i katarakta (za zamućenje sočiva/kataraktu videti odeljak 5.1).

U studiji embriofetalne toksičnosti sprovedenoj na kunićima uočena je povećana incidenca karpalno-tarzalne fleksure kod fetusa. Ovi efekti su se javljali u prisustvu očiglednih efekata na majkama kao što je npr. smanjeno dobijanje na telesnoj masi. Ovi efekti su bili očigledni pri maternalnoj izloženosti sličnoj ili malo većoj u odnosu na izloženost kod ljudi pri maksimalnim terapijskim dozama. Nije poznata relevantnost ovih podataka za ljude.

U studijama ispitivanja uticaja leka na fertilitet, na pacovima, uočeni su: marginalno smanjenje plodnosti

mužjaka i pseudotrudnoće, produžen period diestrusa, produženje prekoitalnog intervala i smanjenje učestalosti trudnoća. Ovi efekti su povezani sa povećanjem koncentracije prolaktina i nisu direktno relevantni za ljude zbog razlika u hormonskoj kontroli reprodukcije među vrstama.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

#### Kvetiapin PharmaS 25mg film tablete

##### *Jezgro film tablete:*

celuloza, mikrokristalna;  
laktoza, monohidrat;  
natrijum-skrobglikolat (Tip A);  
povidon (K-90);  
magnezijum-stearat  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

##### *Omotič film tablete :*

Opadry II 33G28523 beli  
hipromeloza (E464);  
titan-dioksid (E171);  
laktoza, monohidrat;  
makrogol 3350 i triacetin  
triacetin (E1518)

#### Kvetiapin PharmaS 100mg film tablete

##### *Jezgro film tablete:*

celuloza, mikrokristalna;  
laktoza, monohidrat;  
natrijum-skrobglikolat (Tip A);  
povidon (K-90);  
magnezijum-stearat  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

##### *Omotič film tablete:*

Opadry II 33G28523 beli  
hipromeloza (E464);  
titan-dioksid (E171);  
laktoza, monohidrat;  
makrogol 3350  
triacetin (E1518)

#### Kvetiapin PharmaS 200mg film tablete

##### *Jezgro film tablete:*

celuloza, mikrokristalna;  
laktoza, monohidrat;  
natrijum-skrobglikolat (Tip A);  
povidon (K-90);  
magnezijum-stearat  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

##### *Omotič film tablete:*

Opadry II 33G28523 beli  
hipromeloza (E464);  
titan-dioksid (E171);

laktoza, monohidrat;  
makrogol 3350; triacetin  
triacetin (E1518)

Opadry II 33G24283 ružičasti  
hipromeloza (E464);  
titan-dioksid (E171);  
laktoza, monohidrat;  
makrogol 3350;  
triacetat;  
gvožđe(III)-oksid, crveni  
gvožđe(III)-oksid, žuti

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nema podataka o inkompatibilnosti.

## **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

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

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka Kvetiapin PharmaS, film tablete, 25 mg; 100 mg i 200 mg je PVC/PVdC-Aluminijumski blister sa po 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi po 6 blistera leka Kvetiapin PharmaS, film tablete, 25 mg; 100 mg i 200 mg sa po 10 film tableta i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima..

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PHARMAS D.O.O. BEOGRAD,  
Viline vode bb, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

515-01-00918-17-001 Kvetiapin PharmaS, film tableta, blister, 6 x (25mg)  
515-01-00919-17-001 Kvetiapin PharmaS, film tableta, blister, 6 x (100mg)  
515-01-00920-17-001 Kvetiapin PharmaS, film tableta, blister, 6 x (200mg)

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

Kvetiapin PharmaS, film tableta, 25mg: 13.08.2012.  
Kvetiapin PharmaS, film tableta, 100mg: 13.08.2012.  
Kvetiapin PharmaS, film tableta, 200mg: 13.08.2012.

Datum poslednje obnove dozvole:	
Kvetiapin PharmaS, film tableta, 25mg:	02.10.2017.
Kvetiapin PharmaS, film tableta, 100mg:	02.10.2017.
Kvetiapin PharmaS, film tableta, 200mg:	02.10.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktober, 2017.