

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

- ▲ Actawell[®] XR, 50 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
- ▲ Actawell[®] XR, 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
- ▲ Actawell[®] XR, 200 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
- ▲ Actawell[®] XR, 300 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
- ▲ Actawell[®] XR, 400 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: kvetiapin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Actawell XR, 50 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 50 mg kvetiapina (u obliku kvetiapin-fumarata)

Actawell XR, 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 150 mg kvetiapina (u obliku kvetiapin-fumarata)

Actawell XR, 200 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 200 mg kvetiapina (u obliku kvetiapin-fumarata)

Actawell XR, 300 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 300 mg kvetiapina (u obliku kvetiapin-fumarata)

Actawell XR, 400 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 400 mg kvetiapina (u obliku kvetiapin-fumarata)

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Actawell XR, 50 mg: braon, bikonveksne, duguljaste film tablete sa utisnutim "Q 50" sa jedne strane.

Actawell XR, 150 mg: bele, bikonveksne, duguljaste film tablete sa utisnutim "Q 150" sa jedne strane.

Actawell XR, 200 mg: žute, bikonveksne, duguljaste film tablete sa utisnutim "Q 200" sa jedne strane.

Actawell XR, 300 mg: svetlo žute, bikonveksne, duguljaste film tablete sa utisnutim "Q 300" sa jedne strane.

Actawell XR, 400 mg: bele, bikonveksne, duguljaste film tablete sa utisnutim "Q 400" sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Actawell XR je indikovano za:

- terapiju shizofrenije
- terapiju bipolarnog poremećaja:
 - za terapiju umerenih do teških maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja.

- za terapiju velikih depresivnih epizoda kod bipolarnog poremećaja.
- za prevenciju recidiva maničnih ili depresivnih epizoda kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem koji su prethodno odgovorili na terapiju kvetiapiinom.
- dodatnu terapiju velikih depresivnih epizoda kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem (*Major Depressive Disorder*, MDD) koji su imali suboptimalni odgovor na monoterapiju antidepresivima (videti odeljak 5.1). Pre početka terapije, kliničari moraju uzeti u obzir bezbednosni profil leka kvetiapin (videti odeljak 4.4)

4.2. Doziranje i način primene

Za svaku indikaciju postoji različit raspored doziranja. Stoga se mora osigurati da pacijenti dobiju jasnu informaciju o adekvatnom doziranju za njihovo stanje.

Lek Actawell XR treba uzimati jednom dnevno, bez hrane. Tablete se moraju progutati cele, ne smeju se lomiti, žvakati ili drobiti.

Odrasli

Za terapiju shizofrenije i umerenih do teških maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja

Lek Actawell XR treba uzimati najmanje jedan sat pre obroka. Dnevna doza na početku terapije iznosi 300 mg prvoga dana i 600 mg drugoga dana. Preporučena dnevna doza je 600 mg, međutim ukoliko je to klinički opravdano može se povećati do 800 mg/dan. Dozu treba prilagoditi u okviru raspona efikasne doze od 400 do 800 mg/dan, u zavisnosti od kliničkog odgovora i podnošljivosti kod svakog pojedinačnog pacijenata. U terapiji održavanja kod shizofrenije nije potrebno prilagođavanje doze.

Za terapiju velikih depresivnih epizoda kod bipolarnog poremećaja

Lek Actawell XR treba uzimati pre spavanja. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana terapije iznosi: 50 mg (prvoga dana), 100 mg (drugog dana), 200 mg (trećeg dana) i 300 mg (četvrtog dana). Preporučena dnevna doza je 300 mg. U kliničkim studijama nije zabeležena dodatna korist u grupi koja je primala dozu od 600 mg u odnosu na grupu koja je primala dozu od 300 mg (videti odeljak 5.1). Pojedini pacijenti mogu imati koristi od primene doze od 600 mg. Primenu doze veće od 300 mg mora započeti lekar sa iskustvom u lečenju bipolarnog poremećaja. Klinička ispitivanja su ukazala da se kod pojedinih pacijenata, ukoliko postoji zabrinutost vezana za podnošljivosti leka, može razmotriti smanjenje doze na minimum od 200 mg.

Za prevenciju recidiva epizoda bolesti kod bipolarnog poremećaja

Za prevenciju recidiva maničnih, mešovitih ili depresivnih epizoda kod bipolarnog poremećaja, kod pacijenata koji su odgovorili na lek Actawell XR tokom akutne terapije bipolarnog poremećaja, potrebno je nastaviti terapiju podjednakom dozom kvetiapina pre spavanja. Doza leka Actawell XR se može prilagoditi u rasponu od 300 mg do 800 mg/dan, u zavisnosti od kliničkog odgovora i podnošljivosti kod svakog pojedinačnog pacijenata. Važno je koristiti najnižu efikasnu dozu leka u terapiji održavanja.

Za dodatno lečenje velikih depresivnih epizoda kod velikog depresivnog poremećaju (MDD)

Lek Actawell XR treba uzimati pre spavanja. Dnevna doza na početku terapije je 50 mg prvog i drugog dana i 150 mg trećeg i četvrtog dana. Antidepresivno dejstvo je zabeleženo pri dozama od 150 i 300 mg/dan u kratkotrajnim kliničkim studijama kada je lek primenjivan kao dodatna terapija (sa amitriptilinom, bupropionom, citalopramom, duloksetinom, escitalopramom, fluoksetinom, paroksetinom, sertralinom i venlafaksinom - videti odeljak 5.1) i pri 50 mg/dan u kratkotrajnim kliničkim studijama kao monoterapija. Postoji povećan rizik od neželjenih događaja pri većim dozama. Zato kliničari treba da osiguraju da se u terapiji koristi najmanja efikasna doza, počevši od 50 mg/dan. Potreba za povećanjem doze sa 150 na 300 mg/dan treba da se zasniva na proceni svakog pojedinačnog pacijenta.

Prelazak sa kvetiapin tableta sa trenutnim oslobađanjem

Radi praktičnijeg doziranja, pacijenti koji se trenutno leče podeljenim dozama kvetiapin tableta sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance (engl. *immediate-release*) mogu se prebaciti na Actawell XR, primenjen u ekvivalentnoj ukupnoj dnevnoj dozi. Može biti potrebno individualno podešavanje doze.

Stariji pacijenti

Kao i pri primeni drugih antipsihotika i antidepresiva, starijim pacijentima kvetiapin treba davati oprezno, posebno u početnom periodu uvođenja leka u terapiju. Titriranje doze kvetiapina će možda morati da bude sporije, a dnevna terapijska doza manja od one koja se primenjuje kod mlađih pacijenata. Srednja vrednost klirensa kvetiapina iz plazme kod starijih pacijenata smanjena je za 30-50% u poređenju sa mlađim pacijentima. Kod starijih pacijenata terapiju treba započeti dozom od 50 mg/dan. Doza se može povećavati za po 50 mg/dan do postizanja efikasne doze, u zavisnosti od kliničkog odgovora i podnošljivosti kod svakog pojedinačnog pacijenta.

Kod starijih pacijenata sa velikim depresivnim epizodama kod velikog depresivnog poremećaja, doziranje je potrebno započeti sa 50 mg/dan prvog, drugog i trećeg dana, povećavajući dozu na 100 mg/dan četvrtog dana i na 150 mg/dan osmog dana. Treba koristiti najmanju efikasnu dozu, počevši od 50 mg/dan. Na osnovu individualne procene pacijenata, ukoliko je potrebno povećanje doze na 300 mg/dan, ona se ne sme povećati pre 22. dana terapije.

Efikasnost i bezbednost nije procenjivana kod pacijenata starijih od 65 godina koji pate od depresivnih epizoda u okviru bipolarnog poremećaja.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena kvetiapina kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, zbog nedostatka podataka koji bi podržali primenu u ovoj uzrasnoj grupi. Podaci dobijeni iz placebom kontrolisanih kliničkih studija su prikazani u odeljcima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije jetre

Kvetiapin se u velikom meri metaboliše u jetri. Zbog toga kvetiapin treba sa oprezom koristiti kod pacijenata za koje se zna da imaju oštećenje funkcije jetre, posebno tokom uvođenja leka u terapiju. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre terapiju treba započeti dozom od 50 mg/dan. Doza se zatim može povećavati za po 50 mg/dan do postizanja efikasne doze, u zavisnosti od kliničkog odgovora i podnošljivosti kod svakog pacijenta pojedinačno.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1..

Kontraindikovana je istovremena primena sa inhibitorima citohroma P450 3A4, kao što su inhibitori HIV-proteaze, azolni antimikotici, eritromicin, klaritromicin i nefazodon (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Budući da Actawell XR ima nekoliko indikacija, bezbednosni profil leka treba razmotriti uzimajući u obzir dijagnozu kod svakog pojedinačnog pacijenta i dozu koja se primenjuje.

Dugoročna efikasnost i bezbednost primene kao dodatne terapije kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem (MDD) nije procenjivana, ali je procenjivana dugoročna efikasnost i bezbednost primene kao monoterapije kod odraslih pacijenata (videti odeljak 5.1).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena kvetiapina kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka za tu uzrasnu grupu. Kliničke studije sa kvetiapienom su pokazale da su se osim poznatih neželjenih efekata kvetiapina koji se javljaju kod odraslih (videti odeljak 4.8), kod dece i adolescenata određeni

neželjeni događaji javljali češće nego kod odraslih (povećan apetit, povećanje koncentracije serumskog prolaktina, povraćanje, rinitis i sinkopa) ili mogu imati drugačije implikacije kod dece i adolescenata (ekstrapiramidalni simptomi i razdražljivost), a zabeležen je i jedan neželjeni događaj koji prethodno nije uočen u studijama kod odraslih (povećanje krvnog pritiska). Zabeležene su i promene u vrednostima rezultata testova funkcije štitaste žlezde kod dece i adolescenata.

Takođe, bezbednost dugotrajne terapije kvetiapiinom i njegov uticaj na rast i razvoj nisu ispitivani duže od 26 nedelja. Dugoročni efekat na kognitivni i bihevioralni razvoj nije poznat.

U placebom kontrolisanim kliničkim studijama, u koje su bila uključena deca i adolescenti, kvetiapin je bio povezan sa povećanom incidencom ekstrapiramidalnih simptoma u poređenju sa placebom kod pacijenata lečenih od shizofrenije, bipolarnu manije i bipolarnu depresije (videti odeljak 4.8).

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija je udružena sa povećanim rizikom od pojave suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida (događaja povezanih sa suicidom). Ovaj rizik je prisutan sve dok se ne postigne značajna remisija. S obzirom na to da se poboljšanje ne mora javiti tokom prvih nekoliko nedelja terapije ili duže, pacijente treba pažljivo pratiti sve dok ne dođe do takvog poboljšanja. Generalno, kliničko iskustvo je pokazalo da se rizik od suicida može povećati u ranim fazama oporavka.

Osim toga, lekari treba da uzmu u obzir i potencijalni rizik od događaja povezanih sa suicidom nakon naglog prekida terapije kvetiapiinom, zbog poznatih faktora rizika bolesti od koje se leči.

Druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje kvetiapin mogu takođe biti udružena sa povećanim rizikom od događaja povezanih sa suicidom. Osim toga, ova stanja mogu biti komorbiditeti prisutni uz velike depresivne epizode. Pri lečenju pacijenata sa drugim psihijatrijskim poremećajima treba preduzeti iste mere predostrožnosti kao i kod lečenja pacijenata sa velikim depresivnim epizodama.

Poznato je da su pacijenti sa ranijim događajima povezanim sa suicidom u anamnezi ili oni koji pre početka terapije pokazuju značajni stepen suicidalnih ideja, izloženi većem riziku od suicidalnih misli ili pokušaja suicida pa ih treba pažljivo pratiti tokom terapije. Meta-analiza placebom kontrolisanih kliničkih studija antidepresiva kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima je pokazala povećani rizik od suicidalnog ponašanja pri uzimanju antidepresiva u poređenju sa placebom kod pacijenata mlađih od 25 godina.

Pacijente, posebno one izložene visokom riziku, treba pažljivo pratiti tokom terapije lekovima, posebno u ranoj fazi terapije i posle promena doze. Pacijente (i njihove staratelje) treba upozoriti da je potrebno pratiti bilo kakvo kliničko pogoršanje, suicidalno ponašanje ili misli i neobične promene ponašanja i da treba odmah da potraže savet lekara ukoliko su ovi simptomi prisutni.

U kratkotrajnim placebom kontrolisanim kliničkim studijama kod pacijenata sa velikim depresivnim epizodama kod bipolarnog poremećaja primećen je povećan rizik od događaja povezanih sa suicidom kod mlađih odraslih pacijenata (mlađi od 25 godina) koji su lečeni kvetiapiinom u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (3,0% u odnosu na 0%). U kliničkim studijama pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem (MDD) incidenca događaja povezanih sa suicidom kod mlađih, odraslih pacijenata (mlađih od 25 godina) bila je 2,1% (3/144) za kvetiapin i 1,3% (1/75) za placebo.

Rizik od metaboličkih poremećaja

S obzirom na rizik od pogoršanja metaboličkog profila koji je zabeležen u kliničkim studijama, koji uključuje promene telesne mase, glukoze u krvi (videti odeljak o hiperglikemiji) i lipidnog statusa, potrebno je proceniti metaboličke parametre pacijenata pri započinjanju terapije, a promene tih parametara redovno kontrolisati tokom terapije. Pogoršanje navedenih parametara treba tretirati na klinički adekvatan način (videti odeljak 4.8).

Ekstrapiramidalni simptomi

U placebom kontrolisanim kliničkim studijama sa odraslim pacijentima, kvetiapin je bio povezan sa povećanom incidencom ekstrapiramidalnih simptoma (EPS) u poređenju sa placebom kod pacijenata lečenih od velikih depresivnih epizoda kod bipolarnog poremećaja i kod velikog depresivnog poremećaja (videti odeljak 4.8 i 5.1).

Upotreba kvetiapina je udružena sa razvojem akatizije, koju karakteriše nemir uz subjektivni osjećaj nelagodnosti ili uznemirenosti i potrebe za kretanjem, što je često praćeno nemogućnošću mirnog sedenja ili stajanja. Ovo će se najverovatnije javiti tokom prvih nekoliko nedelja terapije. Kod pacijenata kod kojih se pojave ovi simptomi povećanje doze može biti štetno.

Tardivna diskinezija

Ukoliko se pojave znaci i simptomi tardivne diskinezije, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid uzimanja kvetiapina. Simptomi tardivne diskinezije mogu se pogoršati ili čak pojaviti nakon prestanka terapije (videti odeljak 4.8).

Somnolencija i vrtoglavica

Lečenje kvetiapiinom je udruženo sa somnolencijom i povezanim simptomima, kao što je sedacija (videti odeljak 4.8). U kliničkim studijama u kojima je kvetiapin primenjivan u terapiji pacijenata koji boluju od bipolarnog depresivnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja, ovi simptomi su se obično javljali tokom prvih tri dana terapije i pretežno su bili blagog do umerenog intenziteta. Pacijentima kod kojih se javi somnolencija jačeg intenziteta mogu biti potrebne češće kontrole tokom minimalno 2 nedelje od javljanja somnolencije ili dok se simptomi ne poboljšaju. Kod takvih pacijenata će možda biti potrebno da se razmotri prekid terapije.

Ortostatska hipotenzija

Terapija kvetiapiinom može dovesti do pojave ortostatske hipotenzije i posledično vrtoglavice (videti odeljak 4.8) koja se, kao i somnolencija, obično javlja tokom početnog perioda titracije doze. Ovo može dovesti do češćih slučajnih povreda (padova), posebno kod starije populacije. Zbog toga pacijentima treba savetovati da budu oprezni sve dok se ne upoznaju sa mogućim dejstvima leka.

Kvetiapin se mora davati oprezno pacijentima za koje se zna da imaju kardiovaskularne bolesti, cerebrovaskularne bolesti ili ostala stanja koja predstavljaju predispoziciju za razvoj hipotenzije. Ako dođe do ortostatske hipotenzije, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili postepenije titriranje doze, posebno kod pacijenata kod kojih već postoje kardiovaskularne bolesti.

Sindrom apneje u snu

Sindrom apneje u snu prijavljen je kod pacijenata koji uzimaju kvetiapin. Kod pacijenata koji istovremeno primaju depresore centralnog nervnog sistema i koji su ranije imali ili kod kojih postoji rizik od javljanja apneje u snu, poput osoba sa prekomernom telesnom masom/gojaznih osoba ili muškaraca, kvetiapin treba upotrebljavati oprezno.

Konvulzije

U kontrolisanim kliničkim studijama nije uočena razlika u učestalosti konvulzija kod pacijenata koji su uzimali kvetiapin i kod onih koji su primali placebo. Nema raspoloživih podataka o učestalosti javljanja konvulzija kod pacijenata sa konvulzijama u anamnezi. Kao i kod drugih antipsihotika, potreban je oprez u lečenju pacijenata kod kojih su se ranije 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). Klinički znaci uključuju hipertermiju, promenjen mentalni status, ukočenost mišića, nestabilnost autonomnog sistema i povećanu vrednost kreatin fosfokinaze. U takvim slučajevima terapiju kvetiapiinom treba prekinuti i odmah primeniti odgovarajuće terapijske mere.

Teška neutropenija i agranulocitoza

U kliničkim studijama kvetiapina prijavljena je teška neutropenija (broj neutrofila $<0,5 \times 10^9/L$). U većini slučajeva se teška neutropenija javljala u toku nekoliko meseci od početka terapije kvetiapiinom. Nije bilo

vidljive povezanosti sa primenjenom dozom kvetiapina. Tokom postmarketinške primene, neki slučajevi su bili fatalni. Mogući faktori rizika za pojavu neutropenije su postojeći manji broj belih krvnih ćelija (leukocita), kao i neutropenija izazvana lekovima u anamnezi pacijenata. Ipak, bilo je slučajeva pojave neutropenije kod pacijenata bez prethodno postojećih faktora rizika. Primena kvetiapina se mora prekinuti kod pacijenata kod kojih je broj neutrofila $<1,0 \times 10^9/L$. Pacijente treba pratiti kako bi se uočili znaci i simptomi infekcije i kontrolisati broj neutrofila (dok se ne dostigne broj od $1,5 \times 10^9/L$) (videti odeljak 5.1).

Na neutropeniju treba posumnjati kod pacijenata koji imaju infekciju ili povišenu temperaturu, posebno bez očiglednih predisponirajućih faktora i treba je lečiti na klinički adekvatan način.

Pacijentima treba savetovati da odmah prijave pojavu znakova/simptoma koji odgovaraju agranulocitozi ili infekciji (npr. povišenu telesnu temperaturu, slabost, letargiju ili bol u grlu) u bilo kom momentu tokom terapije kvetiapienom. Kod tih pacijenata treba odmah proveriti broj belih krvnih ćelija i apsolutan broj neutrofila, posebno ako ne postoje predisponirajući faktori.

Antiholinergička (muskarinska) dejstva

Norkvetiapin, aktivni metabolit kvetiapina, ima umeren do jak afinitet za nekoliko podtipova muskarinskih receptora. To doprinosi razvoju neželjenih reakcija na lek koje su posledica antiholinergičkih dejstava kada se kvetiapin uzima u preporučenim dozama, kada se uzima istovremeno sa drugim lekovima koji imaju antiholinergička dejstva i u slučaju predoziranja. Kvetiapin treba primenjivati oprezno kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove sa antiholinergičkim (muskarinskim) dejstvima. Kvetiapin treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa postojećom dijagnozom ili prethodnom istorijom retencije urina, klinički značajnom hipertrofijom prostate, opstrukcijom creva ili povezanim stanjima, povećanim intraokularnim pritiskom ili glaukomom zatvorenog ugla (videti odeljke 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

Interakcije

Videti i odeljak 4.5.

Istovremena primena kvetiapina sa snažnim induktorima enzima jetre, kao što su karbamazepin ili fenitoin, znatno smanjuje koncentraciju kvetiapina u plazmi, što može uticati na efikasnost terapije kvetiapienom. Kod pacijenata koji se već leče induktorima enzima jetre, terapija kvetiapienom se može započeti samo ukoliko lekar smatra da koristi kvetiapina nadmašuju rizike vezane za prekid terapije induktorom enzima jetre. Važno je da se bilo kakva promena u doziranju induktora sprovodi postepeno i ako je neophodno, da se zameni drugim lekom koji ne indukuje enzime jetre (npr. natrijum valproat).

Telesna masa

Povećanje telesne mase je prijavljeno kod pacijenata lečenih kvetiapienom i mora se pratiti i regulisati primenom odgovarajućih kliničkih mera, prema preporukama vodiča za primenu antipsihotika (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Hiperglikemija

Hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa, povremeno udružena sa ketoacidozom ili komom, uključujući i neke smrtno slučajevima, prijavljivani su retko tokom terapije kvetiapienom (videti odeljak 4.8). U nekim slučajevima je prijavljeno prethodno povećanje telesne mase, što može biti predisponirajući faktor. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje u skladu sa vodičem za primenu antipsihotika. Pacijente lečene bilo kojim antipsihotikom, uključujući kvetiapin treba pratiti kako bi se uočili znakovi i simptomi hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost) a pacijente sa dijabetesom ili one sa faktorima rizika za dijabetes treba redovno pratiti i kontrolisati koncentraciju glukoze. Telesna masa se mora redovno kontrolisati.

Lipidi

U kliničkim studijama sa kvetiapienom zabeleženo je povećanje nivoa triglicerida, LDL-a i ukupnog holesterola kao i smanjenje nivoa HDL holesterola (videti odeljak 4.8). Poremećaje lipidnog statusa treba lečiti u skladu sa kliničkom praksom.

Produženje QT intervala

U kliničkim studijama kao i kod primene u skladu sa Sažetkom karakteristika leka, lečenje kvetiapiinom nije bilo dovedeno u vezu sa perzistentnim produženjem apsolutnog QT intervala. Tokom postmarketinškog perioda uočeno je produženje QT intervala tokom primene kvetiapina u terapijskim dozama (videti odeljak 4.8) i prilikom predoziranja (videti odeljak 4.9). Kao i pri primeni drugih antipsihotika, treba biti oprezan pri propisivanju kvetiapina kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima ili pacijenata u čijoj porodičnoj istoriji postoji podatak o produženju QT intervala. Takođe treba biti oprezan pri propisivanju kvetiapina sa lekovima za koje se zna da produžavaju QT interval kao i pri istovremenoj primeni neuroleptika, posebno kod starijih pacijenata, kod pacijenata sa kongenitalnim sindromom produženog QT intervala, kongestivnom srčanom insuficijencijom, hipertrofijom srca, hipokalemijom ili hipomagnezemijom (videti odeljak 4.5).

Kardiomiopatija i miokarditis

U kliničkim studijama i tokom postmarketinškog perioda prijavljeni su kardiomiopatija i miokarditis; međutim, nije utvrđena njihova uzročna povezanost sa kvetiapiinom. Kod pacijenata kod kojih se sumnja na kardiomiopatiju ili miokarditis treba ponovno proceniti terapiju kvetiapiinom.

Simptomi obustave leka

Akutni simptomi obustave leka, opisani nakon naglog prekida uzimanja kvetiapina su: nesаница, mučnina, glavobolja, dijareja, povraćanje, vrtoglavica i razdražljivost. Zbog toga se savetuje postepeno prekidanje primene leka tokom perioda najmanje jedne do dve nedelje (videti odeljak 4.8).

Stariji pacijenti sa psihozom povezanom sa demencijom

Kvetiapiin nije odobren za lečenje psihoze povezane sa demencijom.

Približno trostruko povećanje rizika od nastanka cerebrovaskularnih neželjenih događaja zabeleženo je u placebom kontrolisanim, randomizovanim studijama kod populacije sa demencijom na terapiji nekim atipičnim antipsihoticima. Mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat. Povećanje rizika se ne može isključiti ni za druge antipsihotike ili druge populacije pacijenata. Kvetiapiin se mora oprezno primenjivati kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj moždanog udara.

U meta-analizi atipičnih antipsihotika, zabeležen je povećan rizik od smrti kod starijih pacijenata obolelih od psihoze povezane sa demencijom u poređenju sa kontrolnom grupom koja je uzimala placebo. Međutim, u dve placebom kontrolisane studije kvetiapina u trajanju od 10 nedelja kod iste populacije pacijenata (n=710; prosečna starost: 83 godine, raspon: 56-99 godina), učestalost smrtnih ishoda u grupi pacijenata koji su uzimali kvetiapiin iznosila je 5,5% u poređenju sa 3,2% u grupi koja je primala placebo. Pacijenti iz ovih studija su umrli iz različitih uzroka koji su bili u skladu očekivanjima za tu populaciju. Na osnovu ovih podataka se ne može ustanoviti uzročni odnos između terapije kvetiapiinom i smrti kod starijih pacijenata sa demencijom.

Disfagija

Disfagija (videti odeljak 4.8) je zabeležena tokom terapije kvetiapiinom. Kvetiapiin treba oprezno primenjivati kod pacijenata kod kojih postoji rizik za razvoj 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). Ovo uključuje i fatalne slučajeve kod pacijenata koji su pod većim rizikom od intestinalne opstrukcije, uključujući one koji istovremeno primaju više lekova koji smanjuju intestinalni motilitet i/ili nisu prijavili simptome konstipacije. Pacijente sa intestinalnom opstrukcijom/ileusom treba zbrinjavati pažljivim praćenjem i hitnim lečenjem.

Venska tromboembolija (VTE)

Tokom primene antipsihotika zabeleženi su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Kod pacijenata koji se leče antipsihoticima često su prisutni stečeni faktori rizika za nastanak VTE. Zbog toga treba identifikovati sve moguće faktore rizika za nastanak VTE pre i tokom terapije kvetiapiinom i preduzeti preventivne mere.

Pankreatitis

Pankreatitis je prijavljen i u kliničkim studijama i tokom postmarketinškog perioda. U izveštajima tokom postmarketinškog perioda, iako nisu svi slučajevi bili povezani sa faktorima rizika, mnogi pacijenti su imali faktore za koje se zna da su povezani sa pankreatitisom, kao što su povišeni nivoi triglicerida (videti odeljak 4.4), kamen u žuči i konzumiranje alkohola.

Dodatne informacije

Ograničeni su podaci o primeni kvetiapina u kombinaciji sa divalproksom ili litijumom u akutnoj terapiji umerenih do teških maničnih epizoda. Ipak, kombinovana primena se dobro podnosi (videti odeljke 4.8 i 5.1). Podaci su pokazali aditivno dejstvo u trećoj nedelji terapije.

Pogrešna upotreba i zloupotreba leka

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

Potreban je oprez kod lečenja pacijenata koji uzimaju druge lekove koji imaju antiholinergičke (muskarinske) efekte (videti odeljak 4.4).

Citohrom P450 (CYP) 3A4 je enzim koji je primarno odgovoran za metabolisanje kvetiapina posredovano citohromom P450. U studiji ispitivanja interakcija sprovedenoj na grupi zdravih dobrovoljaca, istovremena primena kvetiapina (u dozi od 25 mg) sa ketokonazolom, inhibitorom CYP3A4, uzrokovala je 5-8 puta povećanje površine ispod krive (PIK) za kvetiapin. Na osnovu toga, kontraindikovana je istovremena upotreba kvetiapina sa CYP3A4 inhibitorima. Takođe se ne preporučuje konzumiranje soka od grejpfruta tokom terapije kvetiapienom.

U studiji sa primenom višestrukih doza kod pacijenata, sprovedenoj sa ciljem da se proceni farmakokinetika kvetiapina koji se daje pre i tokom terapije karbamazepinom (poznatim induktorom enzima jetre), istovremena primena karbamazepina značajno je povećala klirens kvetiapina. Ovo povećanje klirensa smanjilo je sistemsku izloženost kvetiapinu (merenu na osnovu PIK) na prosečno 13% izloženosti tokom primene samog kvetiapina, premda je kod nekih pacijenata ovo dejstvo bio još izraženije. Kao posledica te interakcije, može doći do smanjenja koncentracije kvetiapina u plazmi, što može uticati na efikasnost terapije kvetiapienom. Istovremena primena kvetiapina i fenitoina (drugog induktora mikrozomalnih enzima jetre) dovela je do značajnog povećanja klirensa kvetiapina, za približno 450%. Kod pacijenata koji su na terapiji induktorima enzima jetre, terapija kvetiapienom se može započeti samo ukoliko lekar proceni da korist od primene kvetiapina nadmašuje rizike od prekida terapije induktorom enzima jetre. Važno je da se svaka promena u doziranju induktora enzima jetre sprovodi postepeno, i ako je neophodno, treba ga zameniti lekom koji ne indukuje enzime jetre (npr. natrijum-valproat) (videti odeljak 4.4).

Farmakokinetika kvetiapina nije se značajnije promenila kada je primenjivan istovremeno sa antidepresivom imipraminom (poznati inhibitor CYP2D6) ili fluoksetinom (poznati inhibitor CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetika kvetiapina nije se značajnije promenila kada je primenjivan istovremeno sa antipsihoticima risperidonom ili haloperidolom. Istovremena upotreba kvetiapina i tioridazina povećala je, međutim, klirens kvetiapina za približno 70%.

Farmakokinetika kvetiapina nije se promenila nakon istovremene primene sa cimetidinom.

Farmakokinetika litijuma nije se promenila kada je primenjivan istovremeno sa kvetiapienom.

U šestonedeljnoj, randomizovanoj studiji primene kvetiapin, tablete sa produženim oslobađanjem u kombinaciji sa litijumom u poređenju sa kombinacijom kvetiapin, tablete sa produženim oslobađanjem plus placebo, kod odraslih pacijenata sa akutnom manijom, zabeležena je veća incidenca ekstrapiramidalnih

neželjenih događaja (posebno tremora), somnolencije i povećanja telesne mase u grupi koja je dobijala litijum u odnosu na grupu koja je dobijala placebo (videti odeljak 5.1).

Farmakokinetika natrijum-valproata i kvetiapina nije se promenila u klinički značajnom obimu kada su istovremeno primenjivani. Retrospektivna studija kod dece i adolescenata koji su primali valproat, kvetiapin ili oba leka, pokazala je veću incidencu leukopenije i neutropenije u grupi koja je primala kombinaciju tih lekova u odnosu na grupe koje su dobijale samo jedan lek.

Nisu sprovedene zvanične studije interakcije sa često korišćenim kardiovaskularnim lekovima.

Potreban je oprez kada se kvetiapin primenjuje istovremeno sa lekovima za koje je poznato da izazivaju disbalans elektrolita ili produženje QT intervala.

Prijavljeni su slučajevi lažno pozitivnih rezultata enzimskih imunotestova na metadon i tricikličke antidepresive kod pacijenata koji su uzimali kvetiapin. Preporučuje se potvrda nepouzdanih rezultata imunotestovima, odgovarajućom hromatografskom metodom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Prvi trimestar

Ograničeni broj objavljenih podataka o izloženosti tokom trudnoće (tj. između 300 i 1000 ishoda trudnoće), uključujući pojedinačne izveštaje i neke opservacione studije, ne ukazuju na povećan rizik od malformacija izazvanih terapijom. Međutim, na osnovu svih dostupnih podataka ne može se doneti konačan zaključak. Studije na životinjama ukazale su na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Prema tome kvetiapin treba koristiti tokom trudnoće samo ako korist od terapije opravdava mogući rizik.

Treći trimestar

Kod novorođenčadi koja su tokom trećeg trimestra trudnoće bila izložena antipsihoticima (uključujući i kvetiapin) postoji rizik od neželjenih reakcija, uključujući ekstrapiramidalne i/ili simptome obustave leka čija težina i trajanje mogu varirati posle porođaja. Prijavljeni su agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, somnolencija, respiratorni distres ili poremećaj hranjenja. Shodno tome, novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

Na osnovu veoma ograničenih podataka iz objavljenih izveštaja o izlučivanju kvetiapina u majčino mleko, čini se da je izlučivanje kvetiapina nakon primene terapijskih doza neujednačeno. Zbog nedostatka čvrstih podataka, odluku o tome da li će se prekinuti dojenje ili terapija kvetiapinom treba doneti uzimajući u obzir koristi od dojenja za dete i koristi od terapije za ženu.

Plodnost

Uticaj kvetiapina na plodnost kod ljudi nije procenjivan. Kod pacova su uočeni efekti povezani sa povećanim koncentracijama prolaktina, mada oni nemaju direktan značaj za ljude (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

S obzirom na to da je primarno dejstvo kvetiapina na centralni nervni sistem, kvetiapin može da utiče na aktivnosti koje zahtevaju mentalnu budnost. Prema tome, pacijentima se ne savetuje upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama, pre nego što se ustanovi individualna osetljivost na lek.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće zabeležene neželjene reakcije na lek koje izaziva kvetiapin ($\geq 10\%$) su: somnolencija, vrtoglavica, glavobolja, suva usta, simptomi obustave (prekid primene leka), povećanje nivoa triglicerida u serumu, povećanje nivoa ukupnog holesterola (pretežno LDL holesterola), smanjenje nivoa HDL holesterola, povećanje telesne mase, smanjenje vrednosti hemoglobina i ekstrapiramidalni simptomi.

Zabeležene su teške kožne reakcije (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), tokom terapije kvetiapiinom.

Učestalost pojave neželjenih reakcija koja su povezana sa terapijom kvetiapiinom, prikazana je u sledećoj tabeli (Tabela 1) u formatu koji je preporučila radna grupa *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS III Working Group) godine 1995.

Tabela 1 Neželjena dejstva povezana sa terapijom kvetiapiinom

Prema učestalost neželjena dejstva su klasifikovana na sledeći način: veoma često (>1/10), često ($\geq 1/100$ do <1/10), povremeno ($\geq 1/1\ 000$ do <1/100), retko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1/1000), veoma retko (<1/ 10000) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	zmanjena koncentracija hemoglobina ²²	leukopenija ^{1, 28} , smanjen broj neutrofila, povećan broj eozinofila ²⁷	neutropenija ¹ , trombocitopenija, anemija, smanjen broj trombocita ¹³	agranulocitoza ²⁶		
Poremećaji imunskog sistema			preosetljivost (uključujući alergijske kožne reakcije)		anafilaktička reakcija ⁵	
Endokrini poremećaji		Hiperprolaktinemija ¹⁵ , smanjena koncentracija ukupnog T ₄ ²⁴ , smanjena koncentracija slobodnog T ₄ ²⁴ , smanjena koncentracija ukupnog T ₃ ²⁴ , povećanje koncentracije TSH ²⁴	smanjena koncentracija slobodnog T ₃ ²⁴ , hipotireoza ²¹		poremećaj sekrecije antidiuretskog hormona	

Poremećaji metabolizma i ishrane	povećanje nivoa triglicerida u serumu ^{10, 30} povećanje nivoa ukupnog holesterola (prvenstveno LDL holesterola) ^{11, 30} smanjenje nivoa HDL holesterola ^{17, 30} , povećanje telesne mase ^{8, 30}	pojačan apetit, povećane koncentracije glukoze u krvi do hiperglikemijskih nivoa ^{6, 30}	hiponatremija ¹⁹ , dijabetes mellitus ^{1,5} egzacerbacija postojećeg dijabetes mellitusa	metabolički sindrom ²⁹		
Psihijatrijski poremećaji		abnormalni snovi i noćne more, suicidalne misli i suicidalno ponašanje ²⁰		somnambulizam i srodne reakcije poput govora u snu i poremećaja ishrane povezanog sa spavanjem		
Poremećaji nervnog sistema	vrtočlavica ^{4, 16} , somnolencija ^{2, 16} , glavobolja, ekstrapiramidalni simptomi ^{1, 21}	dizartrija	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nogu, tardivna diskinezija ^{1, 5} , sinkopa ^{4, 16}			
Kardiološki poremećaji		tahikardija ⁴ , palpitacije ²³	produženje QT intervala ^{1, 12, 18} bradikardija ³²			
Poremećaji oka		zamućen vid				
Vaskularni poremećaji		ortostatska hipotenzija ^{4, 16}		venska tromboembolija ¹		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		dispneja ²³	rinitis			
Gastrointestinalni poremećaji	suva usta	konstipacija, dispepsija, povraćanje ²⁵	disfagija ⁷	pankreatitis ¹ , intestinalna opstrukcija /ileus		
Hepatobilijarni poremećaji		povećanje vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) u serumu ³ , povećanje vrednosti gama-GT ³	povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) u serumu ³	žutica ⁵ , hepatitis		

Poremećaji kože i potkožnog tkiva					angioedem ⁵ , Stevens-Johnson-ov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva					rabdomioliza	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			retencija urina			
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja						neonatalni sindrom obustave leka ³¹
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			seksualna disfunkcija	prijapizam, galaktoreja, oticanje dojki, menstrualni poremećaj		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	simptomi obustave leka (prekida primene leka) ^{1,9}	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		neuroleptični maligni sindrom ¹ , hipotermija		
Ispitivanja				povećane koncentracije kreatin fosfokinaze u krvi ¹⁴		

1. Videti odeljak 4.4.
2. Do pojave somnolencije obično dolazi tokom prve dve nedelje uzimanja leka i ona generalno prolazi tokom dalje primene kvetiapina.
3. Asimptomatske povećane vrednosti (promena sa normalnih na >3x ULN u bilo kom momentu) serumskih transaminaza (ALT, AST) ili gama-GT zabeležene su kod nekih pacijenata koji su uzimali kvetiapin. Ta povećanja su obično reverzibilna tokom dalje terapije kvetiapienom.
4. Kao što je slučaj i sa drugim antipsihoticima koji blokiraju aktivnost alfa 1 adrenergičnih receptora, kvetiapin često može da izazove ortostatsku hipotenziju, udruženu sa vrtoglavicom, tahikardijom i kod nekih pacijenata sa sinkopom, posebno tokom perioda početne titracije doze leka (videti odeljak 4.4).
5. Izračunavanje učestalosti ovih neželjenih reakcija na lek je zasnovano samo na postmarketinškim podacima koji se odnose na formulaciju tableta kvetiapina sa trenutnim oslobađanjem.
6. Najmanje jednom izmerena koncentracija glukoze u krvi pre obroka ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L), ili najmanje jednom izmerena koncentracija glukoze u krvi nakon uzimanja obroka ≥ 200 mg /dL ($\geq 11,1$ mmol/L).
7. Povećanje stope disfagije izazvane kvetiapienom u odnosu na placebo je zabeleženo samo u kliničkim studijama u lečenju bipolarnе depresije.

8. Zasnivano na povećanju telesne mase > 7% u odnosu na početnu vrednost. Pojavljuje se posebno u prvim nedeljama terapije kod odraslih.
9. Sledeći simptomi obustave su češće beleženi u akutnim placebo kontrolisanim kliničkim studijama monoterapije, u kojima su procenjivani simptomi nakon prekida primene leka: nesаница, mučnina, glavobolja, proliv, povraćanje, vrtoglavica i razdražljivost. Učestalost ovih reakcija se značajno smanjila nedelju dana nakon prekida terapije.
10. Najmanje jednom izmeren nivo triglicerida ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pacijenti ≥ 18 godina starosti) ili ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pacijenti < 18 godina starosti).
11. Najmanje jednom izmeren nivo holesterola ≥ 240 mg/dL ($> 6,2064$ mmol/L) (pacijenti ≥ 18 godina starosti) ili ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (pacijenti < 18 godina starosti). Povećanje LDL holesterola od ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) bilo je veoma često beleženo. Srednja vrednost promene među pacijentima koji su imali ovo povećanje je bila 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
12. Videti tekst ispod.
13. Najmanje jednom izmerena vrednost trombocita $\leq 100 \times 10^9/L$.
14. Na osnovu izveštaja o neželjenim događajima iz kliničkih studija, povećanje kreatin fosfokinaze u krvi nije udruženo sa neuroleptičkim malignim sindromom.
15. Koncentracija prolaktina (pacijenti > 18 godina) u bilo kom momentu: > 20 μ g/L ($> 869,56$ pmol/L) muškarci; > 30 μ g/L ($> 1304,34$ pmol/L) žene.
16. Može dovesti do padova.
17. HDL holesterol u bilo kom momentu: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) muškarci; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) žene.
18. Incidenca pacijenata koji imaju QT promenu od < 450 milisekundi do ≥ 450 milisekundi sa povećanjem od ≥ 30 milisekundi. U placebo kontrolisanim studijama sa kvetiapiinom srednja vrednost promene i incidenca pacijenata koji imaju klinički značajnu promenu je slična između kvetiapina i placeba.
19. Najmanje jednom izmerena promena sa > 132 mmol/L na ≤ 132 mmol/L..
20. Slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja su prijavljeni za vreme terapije kvetiapiinom ili ubrzo nakon prestanka terapije (videti odeljke 4.4 i 5.1).
21. Videti odeljak 5.1.
22. Sniženje vrednosti hemoglobina na ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) za muškarce i na ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) za žene, najmanje jednom se javilo kod 11% pacijenata koji su uzimali kvetiapin u svim studijama uključujući i produžetke otvorenog tipa. Kod ovih pacijenata, srednja vrednost maksimalnog smanjenja hemoglobina u bilo kom momentu je bila -1,50 g/dL.
23. Ovi izveštaji su se često pojavljivali u prisustvu tahikardije, vrtoglavice, ortostatske hipotenzije, i/ili osnovne srčane/respiratorne bolesti.
24. Na osnovu promena sa normalnih početnih vrednosti na potencijalno klinički važne vrednosti u bilo kom momentu tokom primene leka u svim studijama. Promene u ukupnom T₄, slobodnom T₄, ukupnom T₃ i slobodnom T₃ su definisane kao <0,8 x dozvoljena donja granica (LLN) (pikomol/L), a promena TSH je > 5 mIU/L u bilo kom momentu.
25. Zasnivano na povećanoj stopi povraćanja kod starijih pacijenata (≥ 65 godina).
26. Na osnovu promene vrednosti neutrofila sa $\geq 1,5 \times 10^9/L$ na početku terapije na < $0,5 \times 10^9/L$ u bilo kom momentu za vreme terapije i na osnovu rezultata kod pacijenata sa teškom neutropenijom (< $0,5 \times 10^9/L$) i infekcijom tokom svih kliničkih studija kvetiapina (videti odeljak 4.4).
27. Zasnivano na promeni sa normalnih početnih vrednosti na potencijalno klinički značajne vrednosti u bilo kom momentu tokom primene leka u svim studijama. Promene vrednosti eozinofila su definisane kao > 1×10^9 ćelija/L u bilo kom momentu.
28. Zasnivano na promeni sa normalnih početnih vrednosti na potencijalno klinički značajne vrednosti u bilo kom momentu tokom primene leka u svim studijama. Promene leukocita su definisane kao $\leq 3 \times 10^9$ ćelija/L u bilo kom momentu.
29. Zasnivano na prijavama neželjenog događaja metaboličkog sindroma iz svih kliničkih studija sa kvetiapiinom.
30. Kod nekih pacijenata, u kliničkim studijama primećena su pogoršanja više od jednog metaboličkog faktora – telesne mase, glukoze u krvi i lipida (videti odeljak 4.4).
31. Videti odeljak 4.6.
32. Može se javiti na početku ili ubrzo nakon početka terapije i biti praćena hipotenzijom i/ili sinkopom. Učestalost se zasniva na prijavama bradikardije i povezanih događaja u svim kliničkim studijama sa kvetiapiinom.

Pri terapijskoj primeni neuroleptika zabeleženi su slučajevi produženja QT intervala, ventrikularnih aritmija, iznenadne neobjašnjive smrti, srčanog zastoja i aritmije poznate pod nazivom „torsades de pointes" i smatraju se dejstvima karakterističnim za tu klasu lekova.

Pedijatrijska populacija

Prethodno opisana neželjena dejstva zabeležena kod odraslih potrebno je uzeti u obzir i kod dece i adolescenata. U sledećoj tabeli prikazana su neželjena dejstva čija je učestalost kod dece i adolescenata (10 - 17 godina) bila veća nego kod odraslih i neželjena dejstva koja nisu zabeležena kod odrasle populacije.

Tabela 2: Neželjena dejstva kod dece i adolescenata povezana sa terapijom kvetiapiinom čija je učestalost veća nego kod odraslih ili koja nisu zabeležena kod odrasle populacije

Učestalost neželjenih dejstava klasifikovana je na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i veoma retko ($< 1/10000$).

Klasa sistema organa	Veoma često	Često
<i>Endokrini poremećaji</i>	povećanje koncentracije prolaktina ¹	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	povećan apetit	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	ekstrapiramidalni simptomi ^{3,4}	sinkopa
<i>Vaskularni poremećaji</i>	povećanje krvnog pritiska ²	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		rinitis
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	povraćanje	
<i>Opšti poremećaji i stanja na mestu primene</i>		razdražljivost ³

1. Koncentracije prolaktina (pacijenti < 18 godina starosti) u bilo kom trenutku: > 20 mikrograma/L (> 869,56 pikomol/L) muškarci; > 26 mikrograma/L (> 1130,428 pikomol/L) žene. Manje od 1% pacijenata je imalo povećanje koncentracije prolaktina > 100 mikrograma/L.
2. Povećanje iznad klinički značajnih vrednosti (na osnovu kriterijuma „National Institutes of Health criteria“) ili povećanju od > 20 mmHg za sistolni ili > 10 mmHg za dijastolni krvni pritisak u bilo kom trenutku u dve akutne (3-6 nedelja) placebo kontrolisane kliničke studije kod dece i adolescenata.
3. Napomena: Učestalost je u skladu sa onom koja je zabeležena kod odraslih, ali kod dece i adolescenata neželjena dejstva na lek mogu biti udružena sa drugačijim kliničkim implikacijama u poređenju sa odraslima.
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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Generalno, prijavljeni znaci i simptomi su bili rezultat prenaplašenih poznatih farmakoloških dejstava aktivne supstance, tj. ošamućenost i sedacija, tahikardija, hipotenzija i antiholinergička dejstva.

Predoziranje može dovesti do produženja QT-intervalu, konvulzija, *status epilepticus*-a, rabdomiolize, respiratorne depresije, retencije urina, konfuzije, delirijuma i/ili agitacije, kome i smrti. Pacijenti sa prethodno prisutnom teškim kardiovaskularnim bolestima mogu biti izloženi većem riziku od efekata predoziranja (videti odeljak 4.4, Ortostatska hipotenzija).

U slučaju predoziranja kvetiapiinom sa produženim oslobađanjem, dolazi do odložene maksimalne sedacije i maksimalne vrednosti pulsa i odloženog oporavka od sedacije u poređenju sa kvetiapiinom sa trenutnim oslobađanjem.

U slučaju predoziranja kvetiapiinom sa produženim oslobađanjem registrovano je stvaranje želudačnog bezoara i preporučuje se primena odgovarajuće dijagnostičke metode snimanja kako bi se odredio dalji tok lečenja pacijenta.

Endoskopsko uklanjanje farmakobezoara je u nekim slučajevima dalo rezultate.

Terapija predoziranja

Nema specifičnog antidota u slučaju predoziranja kvetiapiinom. U slučaju teških znakova trovanja potrebno je uzeti u obzir mogućnost unosa više različitih lekova pa se preporučuju mere intenzivne nege, uključujući uspostavljanje i održavanje prohodnosti disajnih puteva, obezbeđivanje adekvatne oksigenacije i ventilacije i praćenje kardiovaskularnog statusa pacijenta.

Na osnovu objavljene literature, pacijenti sa delirijumom i agitacijom, koji imaju jasan antiholinergički sindrom, mogu biti lečeni fizostigminom, 1-2 mg (uz kontinuirano EKG praćenje). To se ne preporučuje kao standardni tretman zbog potencijalnog negativnog dejstva fizostigmina na srčanu provodljivost. Fizostigmin se može primeniti ukoliko nema EKG aberacija. Fizostigmin se ne sme primenjivati u slučaju disritmija, bilo kog stepena srčanog bloka ili proširenja QRS intervala.

Iako prevencija resorpcije u slučaju predoziranja nije ispitivana, ispiranje želuca u slučaju jakih trovanja može biti indikovano i ukoliko je moguće treba ga primeniti u roku od jedan sat od ingestije. Potrebno je razmotriti i primenu aktivnog uglja.

U slučaju predoziranja kvetiapiinom, refraktornu hipotenziju treba lečiti odgovarajućim merama, kao što su intravenska primena tečnosti i/ili simpatomimetika. Adrenalin i dopamin treba izbegavati, budući da beta stimulacija može pogoršati hipotenziju u uslovima alfa blokade izazvane kvetiapiinom.

Pacijente treba pažljivo i stalno pratiti sve do oporavka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici; diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini

ATC šifra: N05AH04

Mehanizam delovanja

Kvetiapiin je atipičan antipsihotik. Kvetiapiin i njegov aktivni metabolit u ljudskoj plazmi, norkvetiapiin, deluju na širok spektar neurotransmiterskih receptora. Kvetiapiin i norkvetiapiin pokazuju afinitet za moždane serotoninske (5HT₂) receptore i dopaminske D₁ i D₂ receptore. Smatra se da upravo ova kombinacija antagonizma između receptora, sa većom selektivnošću prema 5HT₂ u odnosu na D₂ receptore, doprinosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i slabijim ekstrapiramidalnim neželjenim dejstvima (EPS) kvetiapiina u poređenju sa tipičnim antipsihoticima. Kvetiapiin i norkvetiapiin nemaju značajniji afinitet za receptore benzodiazepina, ali pokazuju visok afinitet za histaminske i adrenergičke α₁-receptore i umeren afinitet za adrenergičke α₂-receptore. Kvetiapiin takođe ima nizak ili nema afinitet za muskarinske receptore, dok norkvetiapiin ima umeren do visok afinitet za nekoliko muskarinskih receptora, što može objasniti antiholinergička (muskarinska) dejstva. Inhibicija noradrenalinskih transportera i delimično agonističko

dejstvo norkvetiapina na mesta 5HT_{1A} receptora može da doprinese terapijskoj efikasnosti kvetiapina kao antidepresiva.

Farmakodinamska dejstva

Kvetiapin je aktivan u testovima za antipsihotičku aktivnost, kao što je uslovljeno izbegavanje. On takođe blokira aktivnost dopaminskih agonista, što se određuje elektrofiziološki ili promenama u ponašanju i povećava koncentraciju dopaminskih metabolita - neurohemijski indeks blokade D₂ receptora.

U pretkliničkim studijama u cilju predviđanja podložnosti ekstrapiramidalnim simptomima (EPS), kvetiapin za razliku od tipičnih antipsihotika ima atipični profil. Kvetiapin ne dovodi do preosetljivosti dopaminskih D₂ receptora nakon hronične primene. Kvetiapin izaziva samo blagu katalepsiju u dozama koje efikasno blokiraju dopaminske D₂ receptore. Nakon hronične primene, izazivanjem blokade depolarizacije mezolimbickih, ali ne i nigrostrijatnih neurona koji sadrže dopamin, kvetiapin pokazuje selektivnost prema limbickom sistemu. Kvetiapin pokazuje minimalni uticaj u nastanku distonije kod dve grupe kapucin majmuna, onih senzitivisanih haloperidolom i onih koji prethodno nisu bili izloženi leku, kako nakon akutne tako i nakon hronične primene. (videti odeljak 4.8).

Klinička efikasnost:

Shizofrenija

Efikasnost kvetiapina sa produženim oslobađanjem u lečenju shizofrenije pokazana je u jednoj 6-nedeljnoj, placebo kontrolisanoj studiji sprovedenoj kod pacijenata koji su ispunjavali DSM-IV (*The Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders*) kriterijume za dijagnostikovanje shizofrenije i u jednoj studiji sa aktivnom kontrolom koja se bavila uticajem prelaska klinički stabilnih, ambulantno lečenih pacijenata obolelih od shizofrenije, sa kvetiapin tableta sa trenutnim oslobađanjem na kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem.

Primarni ishod u placebo kontrolisanoj studiji bila je promena ukupnog skora na PANSS skali od početka studije do finalne procene, odnosno promena u ukupnom rezultatu bodovanja postignutom pre i posle lečenja. Kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem u dozi od 400 mg/dan, 600 mg/dan i 800 mg/dan mg bile su povezane sa statistički značajnim poboljšanjima simptoma psihoze u odnosu na placebo. Dejstvo doza leka od 600 mg i 800 mg bilo je veće od dejstva doze od 400 mg.

U jednoj 6-nedeljnoj aktivno kontrolisanoj studiji u kojoj su ispitivana dejstva prelaska sa jedne formulacije kvetiapina na drugu, varijabla koja je smatrana primarnim ishodom bila je udeo pacijenata kod kojih terapija nije bila efikasna tj. pacijenata koji su prekinuli tretman zbog nedostatka efikasnosti ili čiji se ukupni rezultat bodovanja na PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) skali povećao za 20% ili više nakon randomizacije do nekog od kontrolnih pregleda. Kod pacijenata kod kojih je došlo do stabilizacije primenom kvetiapina sa trenutnim oslobađanjem u dozi od 400 mg do 800 mg, efikasnost se održala i pošto su pacijenti prebačeni na jednokratnu ekvivalentnu dnevnu dozu kvetiapina sa produženim oslobađanjem.

U jednoj dugoročnoj studiji sprovedenoj kod klinički stabilnih pacijenata sa shizofrenijom kod kojih se u terapiji održavanja koristio kvetiapin sa produženim oslobađanjem tokom 16 nedelja, taj lek je bio efikasniji od placeba u sprečavanju recidiva. Procenjeni rizik od recidiva osnovne bolesti nakon 6 meseci terapije, u grupi lečenoj kvetiapinom sa produženim oslobađanjem iznosio je 14,3% u poređenju sa 68,2% u grupi koja je dobijala placebo. Prosečna terapijska doza leka iznosila je 669 mg. Nije bilo dodatnih bezbednosnih pitanja udruženih sa terapijom kvetiapinom sa produženim oslobađanjem tokom perioda do 9 meseci (medijana 7 meseci). Pre svega, nije bilo više prijavljenih neželjenih događaja povezanih sa EPS-om i povećanjem telesne mase pri dugotrajnijoj terapiji kvetiapin tabletama sa produženim oslobađanjem.

Bipolarni poremećaj

U dva ispitivanja, gde je kvetiapin korišćen kao monoterapija kod umerenih do teških maničnih epizoda, kvetiapin je pokazao superiornu efikasnost u odnosu na placebo u smanjenju simptoma manije u trećoj i dvanaestoj nedelji terapije. Efikasnost kvetiapina sa produženim oslobađanjem je dodatno dokazana u jednoj tronedeljnog studiji, a razlika u efikasnosti je bila značajna u odnosu na placebo. Korišćene su doze kvetiapina sa produženim oslobađanjem u rasponu od 400 mg do 800 mg/dan, a srednja je doza iznosila otprilike 600 mg/dan. Ograničeni su podaci o korišćenju kvetiapina u kombinaciji sa divalproksom ili

litijumom u akutnoj terapiji umerenih do teških maničnih epizoda tokom tri i šest nedelja. Međutim, pokazalo se da se kombinovana terapija dobro podnosi. Podaci su pokazali aditivno dejstvo u trećoj nedelji terapije. Druga studija nije pokazala aditivno dejstvo tokom šeste nedelje.

U kliničkoj studiji sprovedenoj kod pacijenata koji pate od depresivnih epizoda kod bipolarnog I poremećaja ili bipolarnog II poremećaja, dnevne doze od 300 mg kvetiapina sa produženim oslobađanjem su pokazale superiornu efikasnost u smanjenju ukupnog MADRS skora (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*) u odnosu na placebo.

U četiri dodatne kliničke studije u trajanju od 8 nedelja u kojima je kvetiapin primenjivan kod pacijenata sa umerenim do teškim depresivnim epizodama kod bipolarnog I poremećaja ili bipolarnog II poremećaja, kvetiapin tablete sa trenutnim oslobađanjem od 300 mg i 600 mg su bile značajno superiornije od placeba u relevantnim merama ishoda: srednjem poboljšanju ukupnog MADRS skora i najmanje 50% poboljšanju ukupnog MADRAS skora u odnosu na početne vrednosti. Nije bilo razlike u magnitudi dejstva između pacijenata koji su dobijali 300 mg kvetiapina sa trenutnim oslobađanjem i onih koji su dobijali dozu od 600 mg.

U fazi nastavka ove dve studije, pokazano je da je dugotrajna terapija kod pacijenata koji su odgovorili na kvetiapin sa trenutnim oslobađanjem u dozi od 300 mg ili 600 mg bila efikasna u odnosu na tretman placeboom po pitanju simptoma depresije, ali ne i simptoma manije.

U dve studije u kojima je procenjivana prevencija recidiva pri primeni kvetiapina u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja kod pacijenata sa maničnim, depresivnim ili mešovitim epizodama, kombinacija kvetiapina se pokazala superiornijom u odnosu na monoterapiju stabilizatorima raspoloženja u smislu produženja vremena do pojave recidiva bilo koje epizode (manične, mešovite ili depresivne). Kvetiapin je primenjivan kao kombinovana terapija sa litijumom ili valproatom dva puta dnevno u ukupnoj dozi od 400 mg do 800 mg na dan.

U šestonedeljnoj randomizovanoj studiji u kojoj je poređena primena litijuma i kvetiapin sa produženim oslobađanjem u odnosu na placebo i kvetiapin sa produženim oslobađanjem kod odraslih pacijenata sa akutnom manijom, razlika u srednjoj vrednosti poboljšanja rezultata na YMRS (*Young Mania Rating Scale*) skali između grupe kojoj je dodavan litijum i grupe kojoj je dodavan placebo iznosila je 2,8 bodova, a razlika u procentu pacijenata koji su odgovorili na terapiju (što je definisano kao poboljšanje za 50% od početnog rezultata na YMRS skali) iznosila je 11% (79% u grupi kojoj je dodavan litijum u odnosu na 68% u grupi kojoj je dodavan placebo).

U jednoj dugoročnoj studiji (do dve godine terapije), u kojoj je ispitivana prevencija recidiva kod pacijenata sa maničnim, depresivnim ili mešovitim epizodama, kvetiapin je bio superiorniji u odnosu na placebo u produženju vremena do recidiva bilo koje epizode poremećaja raspoloženja (manične, mešovite ili depresivne) kod pacijenata sa bipolarnim I poremećajem. Broj pacijenata kod kojih je došlo do epizode poremećaja raspoloženja iznosio je 91 (22,5%) u grupi koja je dobijala kvetiapin, 208 (51,5%) u grupi koja je dobijala placebo i 95 (26,1%) u grupi koja je lečena litijumom. Kada je kod pacijenata kod kojih je došlo do odgovora na kvetiapin poređen nastavak terapije kvetiapinom u odnosu na prelazak na terapiju litijumom, rezultati su pokazali da prelazak na terapiju litijumom kako izgleda nije bio povezan sa produženjem vremena do recidiva epizode poremećaja raspoloženja.

Velike depresivne epizode kod velikog depresivnog poremećaja

U dve kratkotrajne studije (6 nedelja) uključeni su pacijenti koji su pokazali neadekvatan odgovor na najmanje jedan antidepresiv. Kvetiapin 150 mg i 300 mg dnevno, primenjen kao dodatna terapija uz postojeću terapiju antidepresivima (amitriptilin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin ili venlafaksin), pokazao je superiornost u odnosu na monoterapiju antidepresivima u smanjenju depresivnih simptoma merenih prema poboljšanju ukupnog skora na Montgomery-Asbergovoj skali težine depresije (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*) - srednja promena LS-a (od eng. *Least Square*) u odnosu na placebo od 2-3,3 boda.

Dugoročna efikasnost i bezbednost primene kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem nije ispitivana kao dodatna terapija, međutim dugoročna efikasnost i bezbednost primene su ispitivane kod odraslih pacijenata kao monoterapija (videti ispod).

Sledeće studije su sprovedene sa kvetiapiinom kao monoterapijom ali kvetiapin je indikovano za upotrebu samo kao dodatna terapija:

U tri od četiri kratkotrajne (do 8 nedelja) studije monoterapije kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem, kvetiapin 50 mg, 150 mg i 300 mg dnevno je pokazao superiornu efikasnost u odnosu na placebo u smanjenju depresivnih simptoma merenih prema poboljšanju ukupnog skora po Montgomery-Asbergovoj skali težine depresije (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*) - srednja promena LS-a u odnosu na placebo od 2-4 boda.

U otvorenoj studiji primene kvetiapina kao monoterapije u prevencije recidiva, pacijenti sa depresivnim epizodama stabilizovani na terapiji kvetiapiinom tokom najmanje 12 nedelja bili su randomizovani u grupu koja je dobijala kvetiapin jednom dnevno ili u grupu koja je dobijala placebo, tokom 52 nedelje. Srednja doza kvetiapina tokom faze randomizacije bila je 177 mg/dan. Incidenca recidiva kod ispitanika koji su uzimali kvetiapin je bila 14,2% a kod pacijenata koji su uzimali placebo 34,4%.

U jednoj kratkotrajnoj studiji (9 nedelja) kod starijih pacijenata bez demencije (od 66 do 89 godina) sa velikim depresivnim poremećajem, kvetiapin fleksibilno doziran u rasponu od 50 mg do 300 mg/dan pokazao je superiornu efikasnost u odnosu na placebo u smanjenju depresivnih simptoma merenih prema poboljšanju ukupnog skora po Montgomery-Asbergovoj skali težine depresije (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*) - srednja promena LS u odnosu na placebo - 7,54 boda. U ovoj studiji pacijenti randomizovani u grupu koja je dobijala kvetiapin primali su 50 mg/dan prvog, drugog i trećeg dana, a doza se mogla povećati na 100 mg/dan četvrtog dana, na 150 mg/dan osmog dana i do 300 mg/dan u zavisnosti od kliničkog odgovora i podnošljivosti. Srednja doza kvetiapina bila je 160 mg/dan. Osim incidence ekstrapiramidalnih simptoma (videti odeljak 4.8 i "*Klinička bezbednost*" ispod), podnošljivost kvetiapina primenjenog jednom dnevno kod starijih pacijenata je uporediva sa onom koja je zabeležena kod odraslih (18 - 65 godina). Udeo randomizovanih pacijenata starijih od 75 godina bio je 19%.

Klinička bezbednost

U kratkorotrajnim, placebo kontrolisanim kliničkim studijama kod ispitanika sa shizofrenijom i bipolarnom manijom, ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je slična kao i kod placebo (shizofrenija: 7,8% za kvetiapin i 8,0% za placebo; bipolarna manija: 11,2% za kvetiapin i 11,4% za placebo). Veće incidence ekstrapiramidalnih simptoma zabeležene su kod pacijenata lečenih kvetiapiinom u poređenju sa pacijentima koji su dobijali placebo u kratkotrajnim, placebo kontrolisanim kliničkim studijama kod velikog depresivnog poremećaja i bipolarne depresije. U kratkotrajnim, placebo kontrolisanim studijama bipolarne depresije zbirna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je 8,9% za kvetiapin u odnosu na 3,8% za placebo. U kratkotrajnim, placebo kontrolisanim kliničkim studijama monoterapije kod velikog depresivnog poremećaja zbirna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je 5,4% za kvetiapin i 3,2% za placebo. U kratkotrajnim, placebo kontrolisanim kliničkim studijama monoterapije kod starijih pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem, zbirna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma je bila 9,0% za kvetiapin i 2,3% za placebo. I kod bipolarne depresije i kod velikog depresivnog poremećaja incidenca pojedinih neželjenih događaja (npr. akatizija, ekstrapiramidalni poremećaj, tremor, diskinezija, distonija, nemir, nevoljne mišićne kontrakcije, psihomotorna hiperaktivnost i mišićna rigidnost) nisu prelazile 4% ni u jednoj terapijskoj grupi.

U kratkotrajnim, placebo kontrolisanim studijama, u trajanju od 3 do 8 nedelja sa fiksnim dozama (50 mg/dan do 800 mg/dan), srednja vrednost povećanja telesne mase pacijenata lečenih kvetiapiinom je varirala od 0,8 kg za dozu od 50 mg/dan do 1,4 kg za dozu od 600 mg/dan (sa manjim povećanjem na telesnoj masi za dozu od 800 mg/dan), u poređenju sa 0,2 kg kod pacijenata koji su primali placebo. Procenat pacijenata lečenih kvetiapiinom čija se telesna masa povećala za $\geq 7\%$ telesne mase, kretao se od 5,3% za dozu od 50 mg/dan do 15,5% za dozu od 400 mg/dan (sa manjim povećanjem telesne mase za doze od 600 mg/dan i 800 mg/dan), u poređenju sa 3,7% za pacijente koji su primali placebo.

Jedna šestonedeljna randomizovana studija u kojoj je poređena primena litijuma i leka kvetiapin sa produženim oslobađanjem u odnosu na placebo i kvetiapin sa produženim oslobađanjem kod odraslih pacijenata sa akutnom manijom, ukazala je da kombinacija kvetiapina sa produženim oslobađanjem i litijuma dovodi do većeg broja neželjenih događaja (63% u odnosu na 48% kod primene leka kvetiapin sa produženim oslobađanjem u kombinaciji sa placebo). Rezultati vezani za bezbednost pokazali su veću incidencu ekstrapiramidalnih simptoma, koji su prijavljeni kod 16,8% pacijenata u grupi kojoj je dodavan litijum i kod 6,6% pacijenata u grupi kojoj je dodavan placebo, od kojih je većina obuhvatala tremor, prijavljen kod 15,6% pacijenata u grupi kojoj je dodavan litijum i kod 4,9% pacijenata u grupi kojoj je dodavan placebo. Incidencija somnolencije bila je veća u grupi koja je primala kvetiapin sa produženim oslobađanjem i litijum (12,7%) nego u grupi koja je primala kvetiapin sa produženim oslobađanjem i placebo (5,5%). Osim toga, veći procenat pacijenata u grupi kojoj je dodavan litijum (8,0%) imao je povećanje telesne mase ($\geq 7\%$) na kraju terapije u poređenju sa pacijentima u grupi kojoj je dodavan placebo (4,7%).

Dugoročnije studije prevencije recidiva imale su i period otvorenog tipa (u trajanju od 4 do 36 nedelja) tokom koga su pacijenti lečeni kvetiapienom, nakon čega je sledio period randomizovane apstinencije tokom koga su pacijenti randomizovani u grupe koje su dobijale kvetiapin ili placebo. Kod pacijenata koji su randomizovani u grupu koja je dobijala kvetiapin, srednje povećanje telesne mase tokom otvorenog dela studije iznosilo je 2,56 kg, a do 48. nedelje randomizacionog perioda srednje povećanje telesne mase iznosilo je 3,22 kg u poređenju sa početnim vrednostima otvorenog perioda studije. Kod pacijenata koji su randomizovani u grupu koja je dobijala placebo srednje povećanje telesne težine tokom otvorenog perioda studije iznosilo je 2,39 kg, a do 48. nedelje randomizacionog perioda srednje povećanje telesne mase iznosilo je 0,89 kg u poređenju sa početnim vrednostima otvorenog perioda studije.

U placebo kontrolisanim studijama starijih pacijenata sa psihozom koja je povezana sa demencijom, incidencija cerebrovaskularnih neželjenih događaja na 100 pacijent-godina nije bila veća kod pacijenata lečenih kvetiapienom u odnosu na pacijente koji su dobijali placebo.

U svim kratkotrajnim, placebo kontrolisanim kliničkim studijama u kojima je kvetiapin primenjivan kao monoterapija, kod pacijenata koji su pre početka terapije imali broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$, incidencija najmanje jedne pojave promene do broja neutrofila nižeg od $1,5 \times 10^9/L$, je bila 1,9% u grupi pacijenata koji su lečeni kvetiapienom u poređenju sa 1,5% kod pacijenata tretiranih placebo. Incidencija promene na $>0,5 - <1,0 \times 10^9/L$ je bila jednaka (0,2%) kod pacijenata lečenih kvetiapienom kao i kod pacijenata tretiranih placebo. U svim kliničkim studijama (placebo kontrolisanim, otvorenim studijama, studijama sa aktivnim komparatorom) kod pacijenata koji su pre početka terapije imali broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$, incidencija najmanje jedne pojave promena na broj neutrofila manji od $<1,5 \times 10^9/L$ je bila 2,9% i na $< 0,5 \times 10^9/L$ je bila 0,21% kod pacijenata lečenih kvetiapienom.

Terapija kvetiapienom bila je udružena sa dozno zavisnim smanjenjem koncentracije hormona štitaste žlezde. Incidence promene koncentracije TSH su bile 3,2% za kvetiapin u odnosu na 2,7% za placebo. Incidencija recipročnih, potencijalno klinički značajnih promena koncentracija T_3 ili T_4 i TSH u ovim studijama je bila retka, a zabeležene promene u koncentracijama hormona štitaste žlezde nisu bile udružene sa klinički simptomatskim hipotireoidizmom. Smanjenje ukupnog i slobodnog T_4 bilo je maksimalno tokom prvih šest nedelja terapije kvetiapienom, bez daljeg smanjenja tokom dugoročne terapije. U oko 2/3 slučajeva, prestanak terapije kvetiapienom je bio povezan sa reverzijom dejstva na ukupni i slobodni T_4 , bez obzira na dužinu terapije.

Katarakta / zamućenje sočiva

U kliničkoj studiji u kojoj je procenjivan kataraktogeni potencijal kvetiapina (200-800 mg/dan) u odnosu na risperidon (2-8 mg/dan) kod pacijenata sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, procenat pacijenata sa povećanim stepenom zamućenja sočiva nije bio veći sa kvetiapienom (4%) u poređenju sa risperidonom (10%) kod pacijenata kod kojih je izloženost trajala najmanje 21 mesec.

Pedijatrijska populacija

Klinička efikasnost

Efikasnost i bezbednost kvetiapina je ispitivana u jednoj tronedeljnoj placebo kontrolisanoj studiji u terapiji manije (n=284 pacijenata iz SAD-a, uzrasta od 10 do 17 godina). Oko 45% populacije pacijenata je imalo dodatnu dijagnozu ADHD (od engl. *Attention deficit hyperactivity disorder*/ Deficit pažnje sa hiperaktivnošću). Dodatno je sprovedena 6-nedeljna placebo kontrolisana studija vezana za lečenje shizofrenije (n=222 pacijenata, 13-17 godina). Iz obe studije, isključeni su pacijenti sa poznatim izostankom odgovora na kvetiapin. Terapija kvetiapienom je započeta dozom od 50 mg/dan, drugoga dana doza je povećana na 100 mg/dan a potom je doza titrirana do ciljane doze (manija 400-600 mg/dan; shizofrenija 400-800 mg/dan) povećavanjem za po 100 mg/dan i ona je primenjivana dva do tri puta na dan.

U studiji manije, razlika u srednjoj vrednosti promene (određeno metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares* LS) u odnosu na početnu vrednost ukupnog skora na YMRS skali (*Young Mania Rating Scale*) (aktivna supstanca minus placebo) bila je -5,21 za kvetiapin u dozi od 400 mg/dan i -6,56 za kvetiapin u dozi od 600 mg/dan. Stopa odgovora (YMRS poboljšanje \geq 50%) bila je 64% za kvetiapin 400 mg/dan, 58% za dozu od 600 mg/dan i 37% za placebo.

U studiji shizofrenije, razlika u LS srednjoj vrednosti promene u odnosu na početnu vrednost ukupnog skora na PANSS skali (aktivna supstanca minus placebo) bila je -8,16 za kvetiapin u dozi od 400 mg/dan i -9,29 za kvetiapin u dozi od 800 mg/dan. Kvetiapin nije bio superioran u odnosu na placebo, ni pri primeni manje doze (400 mg/dan), ni pri primeni veće doze (800 mg/dan) kvetiapina nisu bile superiornije u odnosu na placebo po pitanju procenta pacijenata kod kojih je došlo do odgovora na terapiju, koji je definisan kao smanjenje \geq 30% u odnosu na početnu vrednost ukupnog skora na PANSS skali.

I kod manije i kod shizofrenije veće doze dovele su do numerički manje stope odgovora.

U trećoj kratkotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji monoterapije lekom kvetiapin sa produženim oslobađanjem kod dece i adolescenata (uzrasta od 10 do 17 godina) sa bipolarnom depresijom, efikasnost nije dokazana.

Nisu dostupni podaci o održavanju dejstva ili sprečavanju recidiva kod ove starosne grupe pacijenata.

Klinička bezbednost

U prethodno opisanim kratkotrajnim pedijatrijskim studijama kvetiapina stope ekstrapiramidalnih simptoma u aktivno lečenim grupama u odnosu na grupe koje su primale placebo bile su sledeće: 12,9% u odnosu na 5,3% u studiji shizofrenije, 3,6% u odnosu na 1,1% u studiji bipolarnе manije i 1,1% u odnosu na 0% u studiji bipolarnе depresije. Stope povećanja telesne mase za \geq 7% od početne vrednosti telesne mase u aktivno lečenim grupama u odnosu na grupe koje su primale placebo bile su sledeće: 17% u odnosu na 2,5% u studijama shizofrenije i bipolarnе manije i 13,7% u odnosu na 6,8% u studiji bipolarnе depresije. Stope događaja povezanih sa samoubistvom u aktivno lečenim grupama u odnosu na grupe koje su primale placebo bile su sledeće: 1,4% u odnosu na 1,3% u studiji shizofrenije, 1,0% u odnosu na 0% u studiji bipolarnе manije i 1,1% u odnosu na 0% u studiji bipolarnе depresije. Tokom produžene faze praćenja nakon terapije u studiji bipolarnе depresije, zabeležena su dva dodatna događaja povezana sa samoubistvom kod dva pacijenata, od kojih je jedan u vreme događaja bio na terapiji kvetiapienom.

Dugoročna bezbednost

U otvorenom akutnom produženom ispitivanju (n=380 pacijenata) u trajanju od 26 nedelja, sa fleksibilnim doziranjem kvetiapina u rasponu od 400 do 800 mg/dan, dobijeni su dodatni bezbednosni podaci. Povećanje krvnog pritiska prijavljeno je kod dece i adolescenata, a povećan apetit, ekstrapiramidalni simptomi i povećanje serumskog prolaktina prijavljeni su sa većom učestalošću kod dece i adolescenata nego kod odraslih pacijenata (videti odeljke 4.4 i 4.8). Što se tiče povećanja telesne mase, nakon dugoročnog prilagođavanja za normalan rast, kao mera klinički značajne promene koristi se povećanje od najmanje 0,5 standardne devijacije od početne vrednosti indeksa telesne mase (BMI); taj kriterijum je zadovoljilo 18,3% pacijenata lečenih kvetiapienom najmanje 26 nedelja.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene, kvetiapin sa produženim oslobađanjem se dobro resorbuje. Pri primeni kvetiapina sa produženim oslobađanjem, maksimalne koncentracije kvetiapina i norkvetiapina u plazmi se dostižu približno 6 sati nakon primene (T_{max}). U stanju ravnoteže, maksimalne molarne koncentracije aktivnog metabolita norkvetiapina iznose 35% koncentracija koje su zabeležene za kvetiapin.

Farmakokinetika kvetiapina i norkvetiapina je linearna i srazmerna sa dozom pri primeni leka u dozi od 800 mg jednom dnevno. Kada se kvetiapin sa produženim oslobađanjem, koji se primenjuje jednom dnevno, poredi sa istom ukupnom dnevnom dozom kvetiapin-fumarata sa trenutnim oslobađanjem (kvetiapin sa trenutnim oslobađanjem) koji je primenjivan dva puta na dan, površina ispod krive koncentracija u plazmi (PIK) je ekvivalentna, ali maksimalna koncentracija leka u plazmi (C_{max}) je 13% niža u stanju ravnoteže. Kada se poredi kvetiapin sa produženim oslobađanjem i kvetiapin sa trenutnim oslobađanjem, PIK metabolita norkvetiapina je 18% niža.

U studiji u kojoj je ispitivan uticaj hrane na biološku raspoloživost kvetiapina, pokazalo se da pri primeni kvetiapina sa produženim oslobađanjem, obrok bogat mastima dovodi do statistički značajnog povećanja C_{max} od približno 50%, i povećanja PIK od 20%. Nije isključeno da uticaj obroka bogatog mastima može biti i veći. Poređenja radi, lak obrok nema značajnog uticaja na C_{max} , odnosno PIK kvetiapina. Preporučuje se da se kvetiapin sa produženim oslobađanjem uzima jednom dnevno, bez hrane.

Distribucija:

Kvetiapin se približno 83% vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija:

Kvetiapin se u velikoj meri metaboliše u jetri. Nakon uzimanja radioaktivno obeleženog kvetiapina, na osnovno jedinjenje otpada manje od 5% leka u nepromenjenom obliku izlučenog u urinu i fecesu.

In vitro ispitivanja su utvrdila da je enzim CYP3A4 primarno odgovoran za metabolizam kvetiapina posredovan preko citohroma P450. Norkvetiapin se primarno stvara i eliminiše preko CYP3A4.

Kvetiapin i nekoliko njegovih metabolita (uključujući norkvetiapin) pokazali su se kao slabi inhibitori aktivnosti humanog citohroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 *in vitro*. Inhibicija CYP *in vitro* zabeležena je samo pri koncentracijama približno 5 do 50 puta većim od onih zabeleženih pri rasponu doza od 300 do 800 mg/dan kod ljudi. Na osnovu ovih *in vitro* rezultata, nije verovatno da će istovremena primena kvetiapina sa drugim lekovima dovesti do klinički značajne inhibicije metabolizma tog drugog leka posredovane citohromom P450. Iz studije na životinjama, pokazalo se da kvetiapin može da indukuje enzime citohroma P450. Međutim, u jednoj specifičnoj studiji interakcija kod psihotičnih pacijenata, nije dokazana povećana aktivnost citohroma P450 nakon primene kvetiapina.

Eliminacija:

Poluvreme eliminacije kvetiapina je približno 7 sati, a norkvetiapina 12 sati. Približno 73% radioaktivno obeleženog leka se izlučuje urinom a 21% fecesom, pri čemu je udeo nepromenjenog leka u ukupnoj radioaktivnosti biološkog materijala manji od 5%. Prosečna molarna frakcija doze slobodnog kvetiapina i aktivnog metabolita iz ljudske plazme, norkvetiapina, izlučenog u urinu je manja od 5%.

Posebne populacije

Pol

Farmakokinetika kvetiapina se ne razlikuje kod muškaraca i žena.

Stariji pacijenti

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

Oštećenje funkcije bubrega

Srednja vrednost klirensa kvetiapina iz plazme se smanjuje za približno 25% kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min/1,73 m²), ali individualne vrednosti klirensa nalaze se u rasponu normalnih vrednosti.

Oštećenje funkcije jetre

Srednja vrednost klirensa kvetiapina iz plazme se smanjuje za približno 25% kod pacijenata za koje se zna da imaju oštećenje funkcije jetre (stabilna ciroza jetre izazvana alkoholom). S obzirom da se kvetiapin ekstenzivno metaboliše u jetri, kod populacije sa oštećenjem funkcije jetre očekuje se povećanje nivoa kvetiapina u plazmi. Kod tih pacijenata može biti potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci dobijeni su na uzorku od devetoro dece uzrasta 10-12 godina i 12 adolescenata, koji su bili u stanju ravnoteže terapijom od 400 mg kvetiapina dva puta dnevno. U stanju ravnoteže, koncentracija osnovnog jedinjenja u plazmi, kvetiapina, kod dece i adolescenata (10-17 godina) uglavnom je bila slična kao i kod odraslih, iako je C_{max} kod dece bila na gornjoj granici opsega zabeleženog kod odraslih. PIK i C_{max} aktivnog metabolita, norkvetiapina, bili su veći, približno 62% i 49% kod dece (10-12 godina) odnosno 28% i 14% kod adolescenata (13-17 godina) u poređenju sa odraslima.

Nema dostupnih informacija koje se odnose na kvetiapin sa produženim oslobađanjem kod dece i adolescenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U seriji *in vitro* i *in vivo* studija, genotoksičnost nije bila dokazana. Na laboratorijskim životinjama, pri klinički značajnim nivoima izlaganja leku, zabeležene su sledeće devijacije, koje još nisu potvrđene u dugoročnom kliničkom istraživanju:

Kod pacova je zabeleženo deponovanje pigmenta u štitastoj žlezdi, kod *cynomolgus* majmuna hipertrofija folikularnih ćelija štitaste žlezde, smanjenje koncentracije T₃ hormona u plazmi i smanjenje koncentracije hemoglobina i pad broja crvenih i belih krvnih ćelija; a kod pasa zamućenje sočiva i katarakta. (za kataraktu/zamućenje sočiva videti odeljak 5.1)

U studiji embriofetalne toksičnosti kod kunića fetalna incidenca karpalne/tarzalne fleksure bila je povećana. Ovi efekti su se javili u prisustvu očiglednih efekata na majkama, kao što je smanjeno povećanje telesne mase. Ova dejstva su bili vidljiva pri nivoima izloženosti majke koji su bili slični ili neznatno veći od izloženosti kod ljudi pri maksimalnoj terapijskoj dozi. Važnost ovog nalaza za ljude nije poznata.

U studijama uticaja leka na fertilitet kod pacova, zabeleženo je marginalno smanjenje muške plodnosti i lažna trudnoća, produženje perioda diestrusa, produžen prekoitalni interval i smanjena stopa trudnoća. Ovi efekti su povezani sa povećanim koncentracijama prolaktina i nisu direktno relevantna za ljude zbog razlika među vrstama u hormonskoj kontroli reprodukcije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Actawell XR, 50 mg:

Jezgro tablete:

Hipromeloza;
Celuloza, mikrokristalna;
Magnezijum-stearat;
Natrijum-citrat, bezvodni.

Film (obloga):

Titan-dioksid (E171);
Hipromeloza;

Makrogol 400;
Polisorbat 80;
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172);
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172);
Gvožđe (III)-oksid, crni (E 172).

Actawell XR, 150 mg:

Jezgro tablete:

Hipromeloza;
Celuloza, mikrokristalna;
Magnezijum-stearat;
Natrijum-citrat, bezvodni.

Film (obloga):

Titan-dioksid (E171);
Hipromeloza;
Makrogol 400;
Polisorbat 80.

Actawell XR, 200 mg:

Jezgro tablete:

Hipromeloza;
Celuloza, mikrokristalna;
Magnezijum-stearat;
Natrijum-citrat, bezvodni.

Film (obloga):

Titan-dioksid (E171);
Hipromeloza;
Makrogol 400;
Polisorbat 80;
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172);
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172).

Actawell XR, 300 mg:

Jezgro tablete:

Hipromeloza;
Celuloza, mikrokristalna;
Magnezijum-stearat;
Natrijum-citrat, bezvodni.

Film (obloga):

Titan-dioksid (E171);
Hipromeloza;
Makrogol 400;
Polisorbat 80;
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172);
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172);
Gvožđe (III)-oksid, crni (E 172).

Actawell XR, 400 mg:

Jezgro tablete:

Hipromeloza;
Celuloza, mikrokristalna;
Magnezijum-stearat;

Natrijum-citrat, bezvodni.

Film (obloga):

Titan-dioksid (E171);

Hipromeloza;

Makrogol 400;

Polisorbat 80.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Aclar – Aluminijski blister sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem. Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija sa 6 blistera sa po 10 tableta sa produženim oslobađanjem (ukupno 60 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

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

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD

Đorđa Stanojevića 12, Beograd

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

Broj prve dozvole:

Actawell XR, 60 x 50 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-03274-18-001

Actawell XR, 60 x 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-03275-18-001

Actawell XR, 60 x 200 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-03276-18-001

Actawell XR, 60 x 300 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-03277-18-001

Actawell XR, 60 x 400 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-03278-18-001

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

Datum prve dozvole: 17.02.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2021.