

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Kventiax[®] SR, 50 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Δ

Kventiax[®] SR, 150 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Δ

Kventiax[®] SR, 200 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

Δ

Kventiax[®] SR, 300 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: kvetiapin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 50 mg kvetiapina u obliku kvetiapin-hemifumarata.

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 150 mg kvetiapina u obliku kvetiapin-hemifumarata.

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 200 mg kvetiapina u obliku kvetiapin-hemifumarata.

Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 300 mg kvetiapina u obliku kvetiapin-hemifumarata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

	50 mg tablete sa produženim oslobađanjem	150 mg tablete sa produženim oslobađanjem	200 mg tablete sa produženim oslobađanjem	300 mg tablete sa produženim oslobađanjem
Laktoza, monohidrat	125,72 mg	39,55 mg	52,73 mg	79,1 mg
natrijum	8,44 mg	14,53 mg	19,38 mg	29,06 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Kventiax SR 50 mg tableta sa produženim oslobađanjem:

Bele do skoro bele blago bikonveksne film tablete, oblika kapsule sa kosim ivicama, sa utisnutim brojem „50“ sa jedne strane.

Kventiax SR 150 mg tableta sa produženim oslobađanjem:

Ružičasto-narandžaste, okrugle, bikonveksne film tablete, sa kosim ivicama.

Kventiax SR 200 mg tableta sa produženim oslobađanjem:

Žuto-braon, ovalne, bikonveksne film tablete.

Kventiax SR 300 mg tableta sa produženim oslobađanjem:

Bledo braonkasto-žute, bikonveksne film tablete, oblika kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Kventiax SR je indikovano za:

- terapiju shizofrenije.
- terapiju bipolarnog poremećaja:
 - terapiju umerenih do teških maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja,
 - 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 (engl. *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 Kventiax SR (videti odeljak 4.4).

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 Kventiax SR treba uzimati jednom dnevno, bez hrane. Tablete se moraju progutati cele, ne smeju se deliti, žvakati ili mrviti.

Odrasli

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

Lek Kventiax SR treba uzimati najmanje jedan sat pre obroka. Dnevna doza na početku terapije iznosi 300 mg prvog dana i 600 mg drugog dana. Preporučena dnevna doza je 600 mg, a ukoliko je to klinički opravdano, može se povećati na 800 mg dnevno. Dozu treba prilagoditi unutar opsega efektivne doze od 400 mg do 800 mg dnevno, zavisno od kliničkog odgovora i podnošljivosti kod svakog pojedinačnog pacijenta. U terapiji održavanja kod shizofrenije nije potrebno prilagođavati dozu.

Za terapiju velikih depresivnih epizoda kod bipolarnog poremećaja:

Lek Kventiax SR treba primeniti pre spavanja. 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. U kliničkim studijama nije pokazana nikakva dodatna korist kod grupe koja je primala 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. Klinička ispitivanja su pokazala, da se kod pojedinih pacijenata, ukoliko postoji zabrinutost vezana za podnošljivost leka, može razmotriti smanjenje doze na minimum od 200 mg.

Za prevenciju recidiva kod bipolarnog poremećaja:

Za prevenciju recidiva maničnih, mešovitih ili depresivnih epizoda kod bipolarnog poremećaja, kod pacijenata kod kojih je došlo do odgovora na kvetiapin tokom akutne terapije bipolarnog poremećaja, potrebno je nastaviti terapiju ovim lekom u istoj dozi pre spavanja. 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 najmanja efektivna doza.

Za dodatnu terapiju velikih depresivnih epizoda u velikom depresivnom poremećaju:

Lek Kventiax SR je potrebno uzimati pre spavanja. Dnevna doza na početku terapije je 50 mg prvog i drugog dan i 150 mg trećeg i četvrtog dan. Antidepresivno dejstvo je zapaženo pri primeni doza od 150 mg/dan i 300 mg/dan u kratkoročnim 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 kratkoročnim kliničkim studijama kao monoterapija. Postoji povećan rizik od neželjenih dejstava pri primeni viših doza. Stoga, kliničari treba da propisuju za lečenje najnižu efektivnu dozu, počevši od 50 mg/dan. Potreba za povećanjem doze sa 150 na 300 mg/dnevno treba da se zasniva na individualnoj proceni stanja pacijenta.

Prelazak sa tableta leka Kventiax (sa trenutnim oslobađanjem) na lek Kventiax SR:

Za pogodnije doziranje, pacijenti koji uzimaju podeljene doze leka Kventiax, film tableta, mogu preći na lek Kventiax SR u ekvivalentnoj ukupnoj dnevnoj dozi tako da je uzimaju samo jednom dnevno. Može biti potrebno individualno podešavanje doze.

Stariji pacijenti

Kao što je slučaj i sa drugim antipsihoticima, i lek Kventiax SR 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 manja 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. Kod starijih pacijenata terapija se mora započeti dozom od 50 mg dnevno, doza se može povećavati za 50 mg dnevno do postizanja efikasne doze, zavisno 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. Mora se koristiti najniža efikasna doza, počevši od 50 mg/dan. S obzirom na individualnu procenu stanja pacijenta, ukoliko je potrebno povećanje doze na 300 mg/dan, to se ne sme učiniti pre 22. dana lečenja.

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

Pedijatrijska populacija

Lek Kventiax SR se ne preporučuje za upotrebu kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, 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 bubrega nije potrebno podešavanje 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 funkcije jetre, naročito u inicijalnom periodu doziranja. Kod pacijenata za koje se zna da imaju oštećenje funkcije jetre, terapija se mora započeti sa dozom od 50 mg/dan. Ova doza se može povećavati za po 50 mg dnevno, sve dok se ne dođe do efektivne 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 antigljivični lekovi, eritromicin, klaritromicin i nefazodon (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pošto se lek Kventiax SR primenjuje za više indikacija, bezbednosni profil ovog leka treba razmotriti prema dijagnozi svakog pacijenta i primenjenoj dozi leka.

Dugoročna efikasnost i bezbednost kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem nije ispitivana u studijama dodatne terapije na primenjivani antidepresiv, ali jeste ispitivana kod odraslih pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem koji su uzimali kvetiapin sa produženim oslobađanjem kao monoterapiju (videti poglavlje 5.1).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena kod dece i adolescenata ispod 18 godina starosti pošto nema podataka koji podržavaju njegovu primenu u ovoj starosnoj grupi. Podaci dobijeni u kliničkim studijama sprovedenim sa kvetiapienom u pedijatrijskoj populaciji pokazali su da se, pored poznatog bezbednosnog profila kvetiapina kod odraslih (videti odeljak 4.8), pojedini neželjeni događaji javljaju sa većom frekvencom kod dece i

adolescenata u poređenju sa odraslim osobama: povećan apetit, povišen prolaktin u serumu, povraćanje, rinitis i sinkopa, ili može imati različite implikacije za decu i adolescente (ekstrapiramidalni simptomi i iritabilnost), a identifikovan je i jedan novi neželjeni događaj koji nije uočen kod odraslih pacijenata (povećanje krvnog pritiska). Kod dece i adolescenata uočene su i promene u rezultatima testova za ispitivanje funkcije tireoidne žlezde.

Pored toga, dugoročni uticaj terapije kvetiapiinom na rast i sazrevanje dece i adolescenata nije ispitivan duže od 26 nedelja. Takođe nisu poznati dugoročni efekti ovog leka na razvoj kognitivnih funkcija kod dece i adolescenata kao i na njihovo ponašanje.

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

Suicid/suicidalne misli ili pogoršanje kliničkog stanja

Depresija je povezana sa povećanim rizikom od razmišljanja o suicidu, samopovređivanja i suicida (događaji povezani sa suicidom). Ovaj rizik postoji sve dok se ne postigne značajna remisija. Pošto do poboljšanja ne mora doći tokom prvih nekoliko nedelja terapije, pacijente treba pažljivo pratiti sve dok ne dođe do poboljšanja. Kliničko iskustvo je pokazalo da rizik od suicida može biti povećan u ranim fazama lečenja. Takođe, lekari treba da vode računa i o potencijalnom riziku od suicidalnih događaja pri naglom prestanku primene kvetiapina, imajući u vidu poznate faktore rizika karakteristične za bolest koja se leči.

Ostala psihijatrijska stanja za koja se propisuje lek Kventiax SR takođe mogu biti povezana sa povećanim rizikom od suicidalnih događaja. Osim toga, uz ova stanja mogu se javiti i 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 kod kojih su se već dešavali suicidalni događaji ili koji su pre terapije u značajnom stepenu ispoljavali suicidalne ideje, pod većim rizikom od suicidalnih misli i pokušaja suicida, te je potrebno da budu pažljivo praćeni tokom lečenja. Meta analizom placebo-kontrolisanih kliničkih studija sa antidepresivnim lekovima kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima pokazano je da postoji povećan rizik od suicidalnog ponašanja kod pacijenata mlađih od 25 godina koji su lečeni antidepresivima u poređenju sa placebom.

Tokom terapije potrebno je pažljivo praćenje pacijenata, posebno onih sa visokim rizikom od suicida, naročito u ranoj fazi lečenja i nakon promene režima doziranja. Pacijente (i njihove staratelje) treba upozoriti da pažljivo prate simptome koji ukazuju na pogoršanje bolesti, pojavu suicidalnih misli i suicidalno ponašanje ili neuobičajene promene u ponašanju i da odmah potraže savet lekara ukoliko se ovakvi simptomi jave.

U kratkotrajnim placebo-kontrolisanim kliničkim studijama kod pacijenata sa epizodama velike depresije u bipolarnom poremećaju uočen je povećani rizik od suicidalnih događaja kod mladih odraslih pacijenata (mlađih od 25 godina) koji su lečeni kvetiapiinom u poređenju sa onima koji su lečeni sa placebom (3% u odnosu na 0%). U kliničkim studijama sprovedenim na pacijentima sa velikim depresivnim poremećajem, incidenca suicidalnih događaja kod mladih odraslih pacijenata (mlađih od 25 godina) bila je 2,1% (3/144) na kvetiapinu i 1,3% (1/75) na placebo. Retrospektivna populaciona studija kvetiapina u terapiji pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem pokazala je povećan rizik od samopovređivanja i suicida kod pacijenata između 25 i 64 godine starosti kod kojih nije bilo samopovređivanja tokom primene kvetiapina sa drugim antidepresivima.

Rizik od metaboličkih poremećaja

S obzirom na to da je primećen rizik od pogoršanja metaboličkog profila, uključujući promene telesne mase, koncentracije glukoze u krvi (videti odeljak hiperglikemija) i lipidnog statusa uočene u kliničkim studijama, treba izvršiti procenu metaboličkih parametara prilikom započinjanja terapije i redovno kontrolisati promene ovih parametara tokom terapije. Pogoršanje ovih parametara treba regulisati na odgovarajući način (videti odeljak 4.8).

Ekstrapiramidalni simptomi

U placebo kontrolisanim kliničkim studijama sprovedenim na odraslim pacijentima sa epizodama velike depresije u bipolarnom poremećaju i velikom depresivnom poremećaju, kvetiapin je bio povezan sa povećanom incidencom ekstrapiramidalnih simptoma (EPS) u odnosu na placebo (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Primena kvetiapina bila je povezana sa razvojem akatizije, koju karakteriše subjektivan i neprijatan osećaj nemira i potreba za neprestanim kretanjem udruženi sa nemogućnošću da se mirno sedi ili stoji. Ovo se javlja najčešće u prvih nekoliko nedelja lečenja. Kod pacijenata koji razvijaju ovakve simptome, povećanje doze kvetiapina može značajno ugroziti zdravlje pacijenta.

Tardivna diskinezija

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

Somnolencija i vrtoglavica

Lečenje kvetiapinom povezano je sa pojavom somnolencije i sličnih simptoma kao što je sedacija (videti odeljak 4.8). U kliničkim studijama na pacijentima sa bipolarnom depresijom i velikim depresivnim poremećajem, do pojave somnolencije dolazilo je obično tokom prva tri dana terapije i ona je najčešće bila blagog do umerenog intenziteta. Pacijente kod kojih se razvije somnolencija jačeg intenziteta, treba češće pratiti, najmanje na 2 nedelje od pojave somnolencije, sve dok se simptomi ne povuku. U suprotnom, treba razmotriti prekid terapije.

Ortostatska hipotenzija

Terapija kvetiapinom može dovesti do pojave ortostatske hipotenzije i vrtoglavice (videti odeljak 4.8), koje se kao i somnolencija javljaju obično tokom inicijalnog perioda podešavanja 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 neželjenim dejstvima leka.

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

Sindrom apneje u snu

Sindrom apneje u snu prijavljen je kod pacijenata koji koriste kvetiapin. Kod pacijenata koji istovremeno primaju depresore centralnog nervnog sistema i koji imaju istoriju ili su pod rizikom od apneje u snu, poput osoba s prekomernom telesnom težinom/gojaznih osoba ili muškaraca, kvetiapin treba koristiti sa oprezom.

Konvulzije

U kontrolisanim kliničkim studijama nije bilo razlike u pogledu incidence konvulzija između kvetiapina i placeba. Nema raspoloživih podataka u vezi incidence konvulzija kod pacijenata kod kojih su se ranije javljale konvulzije. Kao i kod drugih antipsihotika, potreban je oprez kada se kvetiapin primenjuje pacijentima kod kojih su se javljale konvulzije (videti odeljak 4.8).

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Neuroleptički maligni sindrom se može javiti kao posledica terapije antipsihoticima, uključujući i kvetiapin (videti odeljak 4.8). U kliničke manifestacije NMS spadaju hipertermija, poremećaj mentalnog statusa, rigidnost mišića, nestabilnost autonomnog nervnog sistema i povećana koncentracija kreatin fosfokinaze u krvi. U slučaju NMS, terapiju lekom Kventiax SR treba prekinuti i odmah primeniti odgovarajući tretman.

Teška neutropenija i agranulocitoza

Teška neutropenija (broj neutrofila $<0,5 \times 10^9/L$) prijavljena je u kliničkim studijama sa kvetiapinom. U većini slučajeva teška neutropenija se javila u prvih nekoliko meseci terapije kvetiapinom. Uočeno je da ovaj odgovor nije dozno zavisna. Podaci dobijeni tokom postmarketinškog praćenja pokazuju da je bilo smrtnih slučajeva. Mogući faktori rizika za razvoj neutropenije uključuju mali broj belih krvnih ćelija pre terapije

kvetiapinom i neutropeniju izazvanu lekovima u anamnezi. Međutim, u nekim slučajevima javili su se i kod pacijenata koji nisu imali faktore rizika. Terapiju kvetiapiinom treba prekinuti ukoliko broj neutrofila padne $<1,0 \times 10^9/L$. Nakon toga treba pratiti pacijenta: pojavu znakova i simptoma infekcije i broj neutrofila, sve dok broj neutrofila 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.

Pacijentima treba savetovati da odmah prijave pojavu znakova/simptoma koji odgovaraju agranulocitozi ili infekciji (na primer: groznica (povišena telesna temperatura), slabost, letargija ili bol u grlu) tokom terapije lekom Kventiax SR. Kod ovih pacijenata treba bez odlaganja odrediti broj leukocita i ukupnih neutrofila, posebno u odsustvu predisponirajućih faktora.

Antiholinergički (muskarinski) efekti:

Norkvetiapin, aktivni metabolit kvetiapina, ima umeren do jak afinitet za nekoliko suptipova muskarinskih receptora. To doprinosi razvoju neželjenih reakcija koje su posledica antiholinergičkih efekata kada se kvetiapin koristi u preporučenim dozama, kada se koristi istovremeno sa drugim lekovima koji imaju antiholinergičke efekte i u slučaju predoziranja.

Kvetiapin treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata koji su na terapiji lekovima koji imaju antiholinergičke (muskarinske) efekte. Kvetiapin treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa trenutnom dijagnozom ili prethodnom istorijom bolesti retencije urina, klinički značajne hipertrofije prostate, intestinalne opstrukcije ili povezanih stanja, povećanog intraokularnog pritiska ili glaukoma 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 bi moglo uticati na efikasnost terapije kvetiapiinom. Kod pacijenata koji su na terapiji lekom koji indukuje enzime jetre, terapiju kvetiapiinom treba započeti samo ako lekar proceni da su koristi od terapije kvetiapiinom veće od rizika prekida 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 valproatom).

Telesna masa

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

Hiperglikemija

Hiperglikemija i/ili razvoj ili pogoršanje dijabetesa, ponekad praćeni ketoacidozom ili komom, uključujući i smrtno ishode, prijavljivani su retko tokom terapije kvetiapiinom (videti odeljak 4.8). U pojedinim slučajevima, ovome je prethodilo povećanje telesne mase što može biti faktor predispozicije. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata u skladu sa preporukama vodiča za primenu antipsihotičnih lekova. Kod pacijenata koji se leče antipsihoticima, uključujući kvetiapin, treba pratiti znakove i simptome hiperglikemije, kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost. Kod pacijenata sa dijabetesom ili faktorima rizika za razvoj dijabetesa treba redovno pratiti eventualne promene u koncentraciji glukoze u krvi. Telesnu masu treba redovno kontrolisati.

Lipidi

Povećanje vrednosti triglicerida, LDL i ukupnog holesterola, a smanjenje HDL holesterola uočeno je u kliničkim studijama sa kvetiapiinom (videti odeljak 4.8). U slučaju da nastane poremećaj lipidnog statusa treba primeniti odgovarajući tretman.

Produženje QT-interval

U kliničkim studijama pri primeni kvetiapina u skladu sa zvaničnim preporukama iz Sažetka karakteristika leka, on nije bio povezan sa perzistentnim povećanjem apsolutnih QT intervala. U postmarketinškom periodu produženje QT intervala prijavljeno je pri primeni kvetiapina u terapijskim dozama (videti odeljak 4.8), kao i kod predoziranja ovim lekom (videti odeljak 4.9). Slično drugim antipsihoticima, potreban je oprez pri

propisivanju kvetiapina pacijentima sa kardiovaskularnim bolestima i prolongacijom QT intervala u porodičnoj anamnezi. Takođe, oprez je potreban kada se kvetiapin primenjuje zajedno sa lekovima za koje se zna da dovode do produženja QT intervala, ili sa drugim neurolepticima, naročito kod starijih osoba, kod osoba sa kongenitalnim sindromom produženog QT intervala, kongestivnom srčanom insuficijencijom, hipertrofijom srca, hipokalemijom ili hipomagnezemijom (videti odeljak 4.5).

Kardiomiopatija i miokarditis

Prijavljeni su slučajevi kardiomiopatije i miokarditisa u kliničkim studijama i tokom postmarketinškog perioda (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata kod kojih se sumnja na kardiomiopatiju i miokarditis treba se uzeti u razmatranje prestanak upotrebe kvetiapina.

Teške Kožne Neželjene Reakcije

Kod lečenja kvetiapinom vrlo su retko prijavljene teške kožne neželjene reakcije (engl. SCAR), uključujući *Stevens Johnson*-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), multiformi eritem (EM) i reakcije na lek praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Teške kožne neželjene reakcije obično se manifestuju sa jednim ili više od sledećih simptoma: proširen kožni osip koji može biti praćen svrabom ili pustulama, ekfolijativni dermatitis, temperatura, limfadenopatija i moguća eozinofilija ili neutrofilija. Većina ovih reakcija javila se u roku od 4 nedelje nakon početka terapije kvetiapinom, a neke DRESS reakcije su se javile i u roku od 6 nedelja nakon početka terapije kvetiapinom. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na ove teške kožne reakcije, potrebno je odmah prekinuti primenu kvetiapina i razmotriti lečenje nekim drugim lekom.

Simptomi obustave leka

Akutni simptomi obustave leka: mučnina, povraćanje, nesаница, glavobolja, dijareja, vrtoglavica i razdražljivost opisani su nakon naglog prekida primene kvetiapina. Stoga se preporučuje postepeno obustavljanje terapije kvetiapinom u toku perioda od najmanje 1 do 2 nedelje (videti odeljak 4.8).

Stariji pacijenti sa psihozom povezanom sa demencijom

Kvetiapin nije odobren za lečenje starijih pacijenata sa psihozom povezanom sa demencijom.

Uočen je 3 puta veći rizik od cerebrovaskularnih neželjenih događaja u randomizovanim placebo-kontrolisanim studijama na pacijentima sa demencijom koji su lečeni atipičnim antipsihoticima u odnosu na placebo. Mehanizam nije poznat. Povećan rizik ne može se isključiti ni za druge antipsihotike, kao ni za druge populacije pacijenata. Lek Kventiax SR treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj moždanog udara.

Meta-analizom kliničkih studija sa atipičnim antipsihoticima, pokazano je da postoji povećan rizik od smrti kod starijih pacijenata sa psihozom povezanom sa demencijom koji su lečeni atipičnim antipsihoticima u poređenju sa placebom. U dve 10-nedeljne placebo-kontrolisane studije na istoj populaciji pacijenata (n=710, prosek godina 83, opseg 56-99 godina), incidenca smrtnih ishoda na kvetiapinu bila je 5,5% a na placebo 3,2%. Uzroci smrti u ovim studijama bili su različiti i očekivani za datu populaciju pacijenata.

Stariji pacijenti sa Parkinsonovom bolešću/parkinsonizmom

Populaciona retrospektivna studija sprovedena kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem, u kojoj je primenjivan kvetiapin pokazala je povećan rizik od smrti tokom uzimanja kvetiapina kod pacijenata starosti >65 godina.

Kada su pacijenti sa Parkinsonovom bolešću bili isključeni iz ispitivanja, ova pojava se nije uočavala. Potreban je oprez pri primeni kvetiapina kod starijih pacijenata sa Parkinsonovom bolešću.

Disfagija

Disfagija je prijavljena pri primeni kvetiapina (videti odeljak 4.8). 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 u vezi sa kvetiapiinom (videti odeljak 4.8). Ovo uključuje i smrtne 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. Pacijente sa intestinalnom opstrukcijom/ileusom treba pažljivo pratiti i hitno zbrinuti.

Venski tromboembolizam (VTE)

Prijavljeni su slučajevi venskog tromboembolizma (VTE) pri primeni antipsihotika. S obzirom na to da pacijenti lečeni antipsihoticima često imaju stečeni faktor rizika za VTE, potrebno je utvrditi sve moguće faktore rizika za VTE pre terapije kvetiapiinom, a zatim ih pratiti tokom lečenja i preduzeti sve potrebne preventivne mere.

Pankreatitis

Pankreatitis je prijavljen i u kliničkim studijama i u postmarketinškom periodu sa kvetiapiinom. Među slučajevima iz postmarketinškog perioda, mnogi pacijenti (iako ne svi) imali su faktore rizika za razvoj pankreatitisa, kao što su povećani trigliceridi (videti deo 4.4), kamenci u žučnoj kesi i konzumiranje alkohola.

Dodatne informacije

Podaci o primeni kvetiapina u kombinaciji sa divalproeksom 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.

Pogrešna upotreba i zloupotreba

Zabeleženi su slučajevi pogrešne upotrebe i zloupotrebe. Oprez je neophodan kada se kvetiapin propisuje pacijentima koji u anamnezi imaju zloupotrebu alkohola ili droga.

Posebna upozorenja o pomoćnim susptancama

Laktoza

Lek Kventiax SR sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Natrijum

50 mg tablete sa produženim oslobađanjem:

Ovaj lek sadrži 8,44 mg natrijuma po tableti, što je ekvivalentno 0,42 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma za odraslu osobu, preporučenog od strane WHO (*World Health Organization*).

150 mg tablete sa produženim oslobađanjem:

Ovaj lek sadrži 14,53 mg natrijuma po tableti, što je ekvivalentno 0,73 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma za odraslu osobu, preporučenog od strane WHO (*World Health Organization*).

200 mg tablete sa produženim oslobađanjem:

Ovaj lek sadrži 19,38 mg natrijuma po tableti, što je ekvivalentno 0,97 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma za odraslu osobu, preporučenog od strane WHO (*World Health Organization*).

300 mg tablete sa produženim oslobađanjem:

Ovaj lek sadrži 29,06 mg natrijuma po tableti, što je ekvivalentno 1,45 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma za odraslu osobu, preporučenog od strane WHO (*World Health Organization*).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

S obzirom na to 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.

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

Citohrom P450 CYP3A4 je primarni enzim odgovoran za metabolizam kvetiapina koji se odvija preko citohroma P450. U jednoj studiji ispitivanja interakcija na zdravim dobrovoljcima, istovremena primena kvetiapina u dozi od 25 mg sa ketokonazolom, inhibitorom CYP3A4, dovela je do povećanja PIK kvetiapina za 5-8 puta. Na osnovu toga je kontraindikovana istovremena primena kvetiapina sa inhibitorima CYP3A4. Takođe, ne preporučuje se ni sok od grejpfruta za vreme terapije kvetiapienom.

U studijama u kojima je ispitivana farmakokinetika kvetiapina pre i tokom terapije karbamazepinom (poznati induktor enzima jetre) na pacijentima, istovremeno uzimanje karbamazepina značajno je povećavalo klirens kvetiapina. Povećanje klirensa dovelo je do smanjenja sistemske raspoloživosti kvetiapina (mereno preko PIK) na prosečno 13% raspoloživosti koja se dobija pri monoterapiji kvetiapienom, mada je kod nekih pacijenata ovo smanjenje bilo i veće. Kao posledica ove interakcije, mogu se dobiti male koncentracije kvetiapina u plazmi, što može da utiče na efikasnost terapije lekom Kventiax SR. 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 lekom koji indukuje enzime jetre, terapiju kvetiapienom treba započeti samo ako lekar proceni da je korist od leka Kventiax SR veća od rizika 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 (npr. natrijum valproatom) (videti odeljak 4.4).

Farmakokinetika kvetiapina nije bila značajno promenjena pri istovremenoj primeni sa antidepresivima imipraminom (poznat inhibitor CYP 2D6) ili fluoksetinom (poznat inhibitor CYP 3A4 i CYP 2D6).

Farmakokinetika kvetiapina nije bila značajno promenjena pri istovremenoj primeni sa antipsihoticima risperidonom ili haloperidolom. Istovremena primena kvetiapina i tioridazina dovodi 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 litijuma i kvetiapina s produženim oslobađanjem u odnosu na placebo i kvetiapin s produženim oslobađanjem kod odraslih pacijenata sa akutnom manijom, primećena je veća incidenca događaja povezanih sa ekstrapiramidalnim događajima (posebno tremor), somnolencija i povećanje telesne mase u grupi sa litijumom u odnosu na placebo grupu (videti odeljak 5.1).

Farmakokinetika natrijum valproata kao i kvetiapina nije bila promenjena u klinički značajnoj meri kada su istovremeno primenjeni. Retrospektivna analiza studije sprovedene na deci i adolescentima koji su dobijali valproat, kvetiapin ili oba leka zajedno, pokazala je veću incidencu leukopenije i neutropenije u grupi koja je bila na kombinovanoj terapiji u odnosu na grupe koje su uzimale samo jedan lek.

Nisu urađene formalne studije interakcije sa najčešće primenjivanim kardiovaskularnim lekovima.

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

Prijavljeni su slučajevi lažno pozitivnih rezultata enzimskih imunotestova za metadon i triciklične antidepresive kod pacijenata koji su uzimali kvetiapin. Preporučuje se potvrda rezultata imunotestova koji su pod znakom pitanja odgovarajućom hromatografskom tehnikom.

4.6. Plodnost, primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Prvi trimestar

Ograničeni broj objavljenih podataka iz izloženosti tokom trudnoće (tj. između 300-1000 ishoda trudnoće), uključujući pojedinačne izveštaje i neke opservacione studije ne ukazuju na povećan rizik od malformacija

usled terapije. Međutim, ne može se doneti konačni zaključak na osnovu dostupnih podataka. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Prema tome, kvetiapin treba koristiti u trudnoći samo ako korist opravdava potencijalni rizik.

Treći trimestar

Kod novorođene dece koja su bila izložena antipsihoticima (uključujući kvetiapin) tokom trećeg trimestra trudnoće 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, hipertenzija, hipotenzija, tremor, somnolencija, respiratorni distres sindrom i poremećaj ishrane. Zato novorođenu decu koja su tokom trećeg trimestra trudnoće bila izložena kvetiapinu treba pažljivo pratiti.

Dojenje

Na osnovu ograničenog broja podataka objavljenih u literaturi koja se odnose na izlučivanje kvetiapina u mleko dojilja, utvrđena je nekonzistentnost u izlučivanju kvetiapina pri terapijskim dozama. Zbog nedostatka potpunih podataka, odluka da li prekinuti dojenje ili terapiju lekom Kventiax SR mora se doneti na osnovu procene koristi dojenja za dete i koristi terapije za majku.

Plodnost

Nije procenjivan uticaj kvetiapina na plodnost kod ljudi. Kod pacova su uočeni efekti u vezi sa povećanjem vrednosti prolaktina, mada ovo nije direktno relevantno za humanu populaciju (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Budući da kvetiapin primarno deluje na centralni nervni sistem, on može da utiče na aktivnosti za koje je potrebna budnost. Prema tome, pacijente treba savetovati da ne upravljaju vozilom / mašinama dok se ne utvrdi njihova individualna osetljivost.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije na kvetiapin ($\geq 10\%$) uključuju somnolenciju, vrtoglavicu, suva usta, glavobolja, sindrom obustave, povećanje vrednosti triglicerida u serumu, povećanje ukupnog holesterola (predominantno LDL holesterola), smanjenje HDL holesterola, povećanje telesne mase, smanjenje hemoglobina i ekstrapiramidalne simptome.

Incidencija neželjenih reakcija izazvanih kvetiapinom prikazana je u tabeli ispod u formatu preporučenom od strane CIOMS III (engl. *Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS), radna grupa 1995.

Tabela 1 Neželjene reakcije u vezi sa primenom kvetiapina

Učestalost neželjenih dejstava klasifikovana je na sledeći način: veoma česti ($\geq 1/10$), česti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retki ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se utvrditi na osnovu dostupnih podataka).

Sistem organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	smanjenje hemoglobina ²²	leukopenija ^{1, 28} , smanjen broj neutrofila, povećanje broja eozinofila ²⁷	neutropenija ¹ trombocitopenija, anemija, smanjen broj trombocita ¹³	agranulocitoz ²⁶ a		
Poremećaji imunskog			preosetljivost (uključujući		anafilaktička reakcija ⁵	

Sistem organa sistema	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
			alergijske reakcije na koži)			
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija ¹⁵ , smanjenje vrednosti ukupnog T ₄ ²⁴ , smanjenje vrednosti slobodnog T ₄ ²⁴ , smanjenje vrednosti ukupnog T ₃ ²⁴ , povećanje vrednosti TSH ²⁴	Smanjenje slobodnog T ₃ ²⁴ , hipotireoidizam ²¹		Poremećaj sekrecije antidiuretičnog hormona	
Poremećaji metabolizma i ishrane	povećanje vrednosti triglicerida u serumu ^{10, 30} , povećanje vrednosti ukupnog holesterola (predominantno LDL holesterola) ^{11, 30} , smanjenje vrednosti HDL holesterola ^{17, 30} , povećanje telesne mase ^{8, 30}	povećan apetit, povećanje koncentracije glukoze u krvi do hiperglikemijskih vrednosti ^{6,30}	hiponatremija, ¹⁹ dijabetes melitus ^{1,5} , pogoršanje postojećeg dijabetesa	metabolički sindrom ²⁹		
Psijhijatrijski poremećaji		abnormalni snovi i noćne more, suicidalne ideje i suicidalno ponašanje ²⁰		somnambulizam i sa njim povezani poremećaji kao što su pričanje u snu i poremećaj uzimanja hrane u vezi sa spavanjem		

Sistem organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	vrtoглаvica ^{4, 16} , somnolencija ^{2, 16} , glavobolja, ekstrapiramidalni simptomi ^{1, 21}	dizartrija	Epileptični napad ¹ , sindrom nemirnih nogu, tardivna diskinezija ^{1, 5} , sinkopa ^{4, 16} Konfuzno stanje			
Kardiološki poremećaji		tahikardija ^{4, 5} , palpitacije ²³	produženje QT ^{1, 12, 18} bradikardija ³²			Kardiomiopacija, miokarditis
Poremećaji oka		zamagljen vid				
Vaskularni poremećaji		ortostatska hipotenzija ^{4, 1, 6}		venski tromboembolizam ¹		moždani udar ³³
Respiratorni, torakalni i mediјastinalni poremećaji		dispneja ²³	rinitis			
Gastrointestinalni poremećaji	suva usta	konstipacija, dispepsija, povraćanje ²⁵	disfagija ⁷	pankreatitis ¹ , intestinalna opstrukcija/il eus		
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-Johnsonov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP), reakcija na lek sa eozinofilijom

Sistem organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
						i sistemskim simptomima (DRESS), kožni vaskulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva					rabdomioliza	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			urinarna retencija			
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja						neonatalni sindrom obustave leka ³¹
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			seksualna disfunkcija	prijapizam, galaktoreja, oticanje dojki, menstrualni poremećaji		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	simptomi obustave leka ^{1,9}	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		neuroleptički maligni sindrom ¹ , hipotermija		
Ispitivanja				Povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi ¹⁴		

- Videti odeljke 4.4.
- Može doći do pojave somnolencije, obično tokom prve dve nedelje lečenja, koja najčešće prolazi tokom dalje primene kvetiapina.
- Asimptomatsko povećanje (> 3 x dozvoljena gornja granica) 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 kvetiapinom.
- Kao i drugi antipsihotici koji blokiraju alfa-1 adrenergičke receptore, i kvetiapin često može da prouzrokuje ortostatsku hipotenziju koja je povezana sa vrtoglavicom, tahikardijom, a kod nekih pacijenata i sinkopom, posebno tokom inicijalnog perioda podešavanja doze (videti odeljak 4.4).
- Učestalost ovih neželjenih reakcija izvršena je samo na osnovu podataka dobijenih u post-marketinškom periodu sa formulacijom kvetiapina sa trenutnim oslobađanjem.
- Koncentracija glukoze u krvi na prazan stomak ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L), ili koncentracija glukoze u krvi posle obroka ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) pri najmanje jednom merenju.
- Povećanje disfagije na kvetiapinu u odnosu na placebo uočeno je samo u kliničkim studijama na pacijentima sa bipolarnom depresijom.
- Zasnovano na povećanju telesne mase >7% u odnosu na početne vrednosti. Kod odraslih se dešava najčešće tokom prvih nekoliko nedelja lečenja.
- 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 reakcija značajno je opala posle prve nedelje od obustave leka.

10. Trigliceridi ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pacijenti ≥ 18 godina) ili ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pacijenti < 18 godina) pri najmanje jednom merenju.
11. Holesterol ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (pacijenti ≥ 18 godina) ili ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (pacijenti < 18 godina) pri najmanje jednom merenju. Povećanje koncentracije LDL holesterola ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) bilo je veoma često. Prosečna promena kod pacijenata kod kojih je došlo do ovakvog povećanja bila je 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
12. Videti donji tekst.
13. Trombociti $\leq 100 \times 10^9$ /L pri najmanje jednom merenju.
14. Prema podacima iz kliničkih studija povećanje kreatin fosfokinaze nije bilo povezano sa neuroleptičkim malignim sindromom.
15. Nivo prolaktina (pacijenti > 18 godina): >20 mikrograma/L ($>869,56$ pikomol/L) kod muškaraca; >30 mikrograma g/L ($>1304,34$ pikomol/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 na ≥ 450 msec uz povećanje od ≥ 30 msec. U placebo-kontrolisanim kliničkim studijama sa kvetiapiinom prosečna promena QTc intervala i incidenca pacijenata sa klinički značajnom promenom QTc intervala bile su slične između kvetiapina i placeba.
19. Promena sa >132 mmol/L na ≤ 132 mmol/L pri najmanje jednom merenju.
20. Prijavljeni su slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja tokom lečenja kvetiapiinom ili ubrzo nakon prekida terapije (videti poglavlja 4.4 i 5.1).
21. Videti odeljak 5.1.
22. Smanjenje vrednosti hemoglobina na ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) kod muškaraca, ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) kod žena, pri najmanje jednom merenju, dogodilo se kod 11% pacijenata koji su lečeni sa kvetiapiinom 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. Ovaj neželjeni događaj se često javljao u kombinaciji sa tahikardijom, vrtoglavicom, ortostatskom hipotenzijom i/ili postojećom kardiološkom/respiratornom bolešću.
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_4 , slobodnom T_4 , ukupnom T_3 i slobodnom T_3 definisane su kao $< 0,8$ x dozvoljena donja granica (pikomol/L), a promena u TSH kao > 5 mIU/L u bilo koje vreme.
25. Zasnovano na povećanoj frekvenciji povraćanja kod starijih pacijenata (≥ 65 godina starosti).
26. Na osnovu promene u broju neutrofila sa početne vrednosti $\geq 1,5 \times 10^9$ /L na $< 0,5 \times 10^9$ /L u bilo koje vreme tokom terapije i pacijenata sa teškom neutropenijom ($< 0,5 \times 10^9$ /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 $\geq 1 \times 10^9$ 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 belih krvnih ćelija definisane su kao $\leq 3 \times 10^9$ ćelija/L, u bilo koje vreme.
29. Zasnovano na prijavama neželjenog događaja metaboličkog sindroma u svim kliničkim studijama sa kvetiapiinom.
30. U kliničkim studijama, kod pojedinih pacijenata došlo je do razvoja više od jednog metaboličkog poremećaja npr. povećanje 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.
33. Zasnovano na podacima iz jedne retrospektivne nerandomizovane epidemioološke studije.

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

Teške neželjene reakcije, uključujući *Stevens- Johnson* -ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakcije na lek praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) su zabeleženi prilikom terapije kvetiapiinom.

Pedijatrijska populacija

Sve neželjene reakcije opisane u gornjem tekstu za odrasle pacijente treba očekivati i u pedijatrijskoj populaciji. U donjoj tabeli date su neželjene reakcije koje su 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 događaja klasifikovana je na sledeći način: veoma često ($>1/10$), često ($>1/100$ do $<1/10$), povremeno ($>1/1000$ do $<1/100$), retko ($>1/10000$ do $<1/1000$) i veoma retko ($<1/10000$).

Sistem organa	Veoma često	Često
Endokrini poremećaji	Povećanje koncentracije prolaktina ¹	

Poremećaji metabolizma i ishrane	povećan apetit	
Poremećaji nervnog sistema	ekstrapiramidalni simptomi ^{3,4}	sinkopa
Vaskularni poremećaji	povećanje krvnog pritiska ²	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		rinitis
Gastrointestinalni poremećaji	povraćanje	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		razdražljivost ³

1. Koncentracija prolaktina (pacijenti < 18 godina starosti): >20 mikrograma/L (>869,56 pikomol/L) muškarci; >26 mikrograma/L (>1130,428 pmol/L) žene, u bilo koje vreme. Manje od 1% pacijenata imalo je povećanje nivoa prolaktina >100 mikrograma/L.
2. Povećanje iznad klinički značajnih vrednosti (na osnovu kriterijuma Nacionalnih zdravstvenih instituta) ili povećanje od >20 mmHg za sistolni ili >10 mmHg za dijastolni krvni pritisak, u bilo koje vreme, tokom 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
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Generalno, prijavljeni znaci i simptomi predoziranja kvetiapienom 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 kvetiapienom (videti odeljak 4.4).

Terapija predoziranja

Ne postoji specifičan antidot u slučaju predoziranja kvetiapienom. Ukoliko je stanje pacijenta veoma ozbiljno, treba utvrditi da li je došlo do višestrukog predoziranja većim brojem lekova i odmah započeti intenzivnu terapiju, koja obuhvata uspostavljanje i održavanje prohodnosti disajnih puteva, adekvatne oksigenacije i ventilacije 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-a). Ovo se ne preporučuje kao standardna terapija zbog potencijalnog negativnog dejstva fizostigmina na srčanu provodljivost. Fizostigmin se može primenjivati ako nema EKG aberacija. Ne primenjivati fizostigmin u slučaju disritmija, bilo kog stepena srčanog bloka i QRS-produženja.

Iako sprečavanje resorpcije pri predoziranju kvetiapienom 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 treba primeniti odgovarajuće mere lečenja refraktarne hipotenzije, kao što su primena intravenskih rastvora i/ili simpatomimetika. Adrenalin i dopamin treba izbegavati, pošto stimulacija beta receptora može dovesti do pogoršanja hipotenzije u uslovima kvetiapiinom indukovane alfa blokade.

U slučaju predoziranja kvetiapiin tabletama sa produženim oslobađanjem, dolazi do odložene vršne (pik) sedacije i vršne (pik) vrednosti pulsa i odloženog oporavka od sedacije u u poređenju sa predoziranjem kvetiapiin tabletama sa trenutnim oslobađanjem.

Pacijent mora biti pod strogim nadzorom do svog oporavka.

U slučaju predoziranja kvetiapiin tabletama sa produženim oslobađanjem, zabeleženo je stvaranje želudačanog bezoara i preporučuje se odgovarajuća dijagnostička metoda snimanja za usmeravanje daljeg lečenja pacijenta. Rutinsko ispiranje želuca možda neće biti efikasno u uklanjanju bezoara zbog lepljive konzistencije mase poput gume. Endoskopsko uklanjanje farmakobezoara je u nekim slučajevima bilo uspešno.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici; diazepini, oksazepini i tiazepini

ATC šifra: N05AH04

Mehanizam delovanja

Kvetiapiin spada u grupu atipičnih antipsihotika. Kvetiapiin i njegov aktivni metabolit u plazmi ljudi, norkvetiapiin, ulaze u interakciju sa širokim spektrom neurotransmiterskih receptora. Kvetiapiin i norkvetiapiin pokazuju afinitet za serotoninske (5HT₂) i dopaminske D₁ i D₂ receptore u mozgu.

Smatra se da ova kombinacija receptorskog antagonizma sa visokom selektivnošću za 5HT₂ u odnosu na D₂ receptore doprinosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i niskom ekstrapiramidalnom neželjenom dejstvu (EPS) leka Seroquel u poređenju sa tipičnim antipsihoticima. Kvetiapiin i norkvetiapiin nemaju značajan afinitet za benzodiazepinske receptore, ali imaju visok afinitet za histaminske i adrenergičke alfa 1 (α 1) receptore, umeren afinitet za adrenergičke alfa 2 (α 2) receptore. Kvetiapiin takođe ima nizak ili nema afinitet za muskarinske receptore dok norkvetiapiin ima umeren do visok afinitet za nekoliko muskarinskih receptora, što može da pojasni antiholinergičke (muskarinske) efekte. Inhibicija norepinefrinskog transportera (NET) od strane norkvetiapiina, kao i njegovo parcijalno agonističko dejstvo na 5HT_{1A} receptore može da doprinese terapijskoj efikasnosti leka kvetiapiin kao antidepresiva.

Farmakodinamsko dejstvo

Kvetiapiin je aktivan na testu antipsihotične aktivnosti, kao što je uslovljeno izbegavanje. Kvetiapiin takođe blokira dejstvo dopaminskih agonista, mereno bilo bihevioralno ili elektrofiziološki, i podiže koncentracije dopaminskih metabolita, neurohemijskog indeksa blokade D₂-receptora.

Rezultat prekliničkih ispitivanja u cilju predviđanja podložnosti ekstrapiramidalnim neželjenim reakcijama otkrio je da kvetiapiin ima atipičan profil i nije kao standardni antipsihotici. Kvetiapiin ne dovodi do dopaminske D₂-receptorske supersenzitivnosti pri hroničnoj upotrebi. Kvetiapiin dovodi samo do blage katalepsije pri efektivnim dozama blokatora D₂ dopaminskih receptora. Pri hroničnoj upotrebi, kvetiapiin pokazuje selektivnost za limbički sistem tako što proizvodi depolarizacijsku blokadu mezolimbickih, ali ne i nigrostrijatalnih neurona koji sadrže dopamin. Pri akutnoj i hroničnoj primeni kvetiapiin ispoljava minimalnu sklonost za izazivanje distonije kod *Cebus* majmuna koji su bili senzibilizirani haloperidolom ili onih koji prethodno nisu bili izloženi leku (videti odeljak 4.8).

Efikasnost u kliničkim studijama

Shizofrenija

Efikasnost kvetiapina za lečenje shizofrenije pokazana je u jednoj šestonedeljnoj placebo-kontrolisanoj studiji kod pacijenata koji su ispunjavali kriterijume DSM-IV za shizofreniju, i u jednoj aktivno kontrolisanoj studiji u kojoj su poređeni kvetiapin sa trenutnim oslobađanjem i kvetiapin sa produženim oslobađanjem, odnosno prelazak na formulaciju tableta sa kontrolisanim produženim oslobađanjem kod klinički stabilnih ambulantnih pacijenata sa shizofrenijom.

Primarni ishod u placebo-kontrolisanoj studiji bila je promena ukupnog skora PANSS od početka studije do konačne procene. Kvetiapin sa produženim oslobađanjem 400 mg/dan, 600 mg/dan i 800 mg/dan su bili povezani sa statistički značajnim poboljšanjem psihotičnih simptoma u poređenju sa placebo. Dejstvo doza od 600 mg i 800 mg bilo je bolje od dejstva doze od 400 mg.

U jednoj šestonedeljnoj aktivno-kontrolisanoj studiji prelaska na formulaciju tableta sa kontrolisanim produženim oslobađanjem, primarni ishod bio je procenat pacijenata koji su pokazali odsustvo efikasnosti, tj. koji su prekinuli učešće u ispitivanju zbog odsustva dejstva, ili čiji se ukupni PANSS skor povećao za najmanje 20% na bilo kojoj poseti, od randomizacije nadalje. Kod pacijenata koji su stabilizovani na formulaciji kvetiapin 400 mg do 800 mg sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance, efikasnost je održana kada su pacijenti prevedeni na odgovarajuće doze kvetiapina sa produženim oslobađanjem koje se daju samo jednom dnevno.

U jednoj dugoročnoj studiji kod stabilnih bolesnika sa shizofrenijom koji su održavani na kvetiapinu sa produženim oslobađanjem tokom 16 nedelja, kvetiapin sa produženim oslobađanjem je bio efikasniji nego placebo za sprečavanje recidiva. Procenjeni rizik od recidiva posle 6 meseci terapije iznosio je 14,3% u grupi koja je primala kvetiapin sa produženim oslobađanjem u poređenju sa 68,2% u grupi koja je primala placebo. Prosečna doza iznosila je 669 mg. Nije bilo dodatnih nalaza u vezi bezbednosti leka povezanih sa terapijom kvetiapina sa produženim oslobađanjem tokom 9 meseci (srednje trajanje 7 meseci) ovog ispitivanja. Pre svega, izveštaji o neželjenim događajima koji se odnose na EPS i povećanje telesne mase nisu bili učestaliji pri dugoročnoj terapiji sa kvetiapinom sa produženim oslobađanjem.

Bipolarni poremećaj

U terapiji umerenih do teških epizoda manije, kvetiapin je pokazao superiornu efikasnost u odnosu na placebo za smanjenje maničnih simptoma posle 3 i 12 nedelja, u dva ispitivanja gde je korišćen kao monoterapija. Efikasnost kvetiapina sa produženim oslobađanjem dodatno je pokazana sa statističkom značajnošću u poređenju sa placebo u dodatne 3 nedelje ove studije. Kvetiapin sa produženim oslobađanjem je davan u dozama u rasponu od 400 do 800 mg/dan, a srednja doza je bila približno 600 mg/dan. Podaci o kvetiapinu u kombinaciji sa divalproksom 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 dodatno dejstvo posle 3 nedelje. Druga studija nije pokazala dodatno dejstvo posle 6 nedelja.

U jednom kliničkom ispitivanju kod pacijenata sa epizodama depresije u bipolarnim poremećajima I i II, kvetiapin sa produženim oslobađanjem u dozi od 300 mg/dan pokazao je efikasnost superiornu u odnosu na placebo za smanjenje ukupnog skora MADRS (engl. *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS).

U 4 dodatne kliničke studije sa kvetiapinom koje su trajale 8 nedelja kod pacijenata sa epizodama umerene do teške depresije kod bipolarnog poremećaja tip I ili II, kvetiapin sa trenutnim oslobađanjem 300mg i 600mg pokazao je značajnu superiornost u odnosu na placebo kod pacijenata kod kojih su postojale relevantne mere ishoda: srednje poboljšanje na MADRS i odgovor koji se definiše kao najmanje 50% poboljšanja u ukupnom skoru MADRS u odnosu na vrednost pre terapije. Nije bilo razlike u delovanju kod pacijenata koji su primali kvetiapin sa trenutnim oslobađanjem 300 mg i onih 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 sa trenutnim oslobađanjem 300 mg ili 600 mg bila efikasna u poređenju sa placebo kada se radilo o simptomima depresije, ali ne i kada se radilo o simptomima manije.

U dve studije za prevenciju recidiva u kojima je procenjivan kvetiapin u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja, kod pacijenata sa epizodama manije, depresije ili mešovito raspoloženja, kombinacija sa kvetiapienom je bila superiornija u odnosu na monoterapiju stabilizatorima raspoloženja u smislu produženja vremena do recidiva ma kog događaja vezanog za raspoloženje (manično, depresivno ili mešovito). Kvetiapin je davan dva puta na dan u ukupnoj dozi od 400 mg do 800 mg dnevno kao kombinovana terapija uz litijum ili valproat.

U šestonedeljnoj, randomizovanoj studiji litijuma i kvetiapina sa produženim oslobađanjem u odnosu na placebo i kvetiapin sa produženim oslobađanjem kod odraslih pacijenata sa akutnom manijom, primećena je razlika u YMRS (engl. *Young Mania Rating Scale*, YMRS) srednjoj vrednosti poboljšanja u grupi sa litijumom i placebo grupi od 2,8 poena i razlika u procentu onih koji su odgovorili (definisano kao 50% poboljšanje u odnosu na početnu vrednost na YMRS skali) bila je 11% (79% u grupi sa litijumom u odnosu na 68% u placebo grupi).

U jednoj dugoročnoj studiji (u trajanju do 2 godine) u kojoj je ispitivana prevencija rekurencije kod pacijenata sa maničnim, depresivnim ili mešovitim epizodama pokazana je superiornost kvetiapina u odnosu na placebo u produženju vremena do rekurencije bilo koje od epizoda u bipolarnom poremećaju tip I (maničnih, mešovitih ili depresivnih epizoda). U ovoj studiji broj pacijenata kod kojih je došlo do epizode poremećaja raspoloženja bio je 91 (22,5%) u grupi koja je bila na kvetiapinu, 208 (51,5%) u placebo grupi i 95 (26,1%) u grupi koja je bila na litijumu. Rezultati ove studije pokazali su da kod pacijenata koji su odgovorili na terapiju kvetiapienom u otvorenoj fazi studije, a zatim tokom dvostruko slepe faze nastavili terapiju kvetiapienom ili bili prebačeni na litijum ili placebo, prebacivanje pacijenata na litijum nije bilo povezano sa produženjem vremena do rekurencije poremećaja raspoloženja.

Epizode velike depresije kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem

Dve kratkoročne (6-nedeljne) studije dodatne terapije na primenjivani antidepresiv sprovedene su na pacijentima koji su imali neadekvatan odgovor na najmanje jedan antidepresiv. Kvetiapin sa produženim oslobađanjem u dozama od 150 mg i 300 mg/dnevno, primenjen kao dodatna terapija na primenjivani antidepresiv (amitriptilin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin i venlafaksin), pokazao je superiornost u odnosu na sam antidepresiv, u smanjenju depresivnih simptoma, procenjeno na osnovu promene (poboljšanja) u ukupnom skorju MADRS skale (prosečna LS (engl. *Least Square LS*) promena u odnosu na placebo od 2-3,3 poena).

Dugotrajna efikasnost i bezbednost kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem nisu ispitivane pri primeni leka kao dodatne terapije na primenjivani antidepresiv, ali su ispitivane kod odraslih pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem pri primeni leka kao monoterapije (videti tekst dole).

U daljem tekstu opisane su studije primene kvetiapina sa produženim oslobađanjem kao monoterapije epizode velike depresije, međutim kvetiapin sa produženim oslobađanjem indikovao je kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem samo kao dodatna terapija na primenjivani antidepresiv:

U tri od četiri kratkotrajne (do 8 nedelje) studije monoterapije, kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem, kvetiapin sa produženim oslobađanjem u dozama 50 mg, 150mg i 300 mg/dnevno pokazao je superiornu efikasnost u odnosu na placebo u smanjenju depresivnih simptoma, procenjeno na osnovu poboljšanja u ukupnom skorju MADRS skale (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) (prosečna LS (engl. *Least Square LS*) promena u odnosu na placebo od 2-4 poena).

U studiji primene kvetiapina sa produženim oslobađanjem kao monoterapije u prevenciji relapsa epizode velike depresije, pacijenti sa depresivnim epizodama koji su bili stabilizovani kvetiapienom sa produženim oslobađanjem tokom 12 nedelja otvorene faze studije, randomizovani su da primaju ili kvetiapin sa produženim oslobađanjem jednom dnevno ili placebo do maksimalno 52 nedelje. Prosečna doza kvetiapina sa produženim oslobađanjem, nakon randomizacije, bila je 177 mg/dnevno. Incidenca relapsa bila je 14,2% kod pacijenata koji su bili lečeni kvetiapienom sa produženim oslobađanjem i 34,4% kod pacijenata koji su dobijali placebo.

U kratkotrajnoj (9-nedeljnoj) studiji na starijim pacijentima bez demencije (od 66 do 89 godina) sa velikim depresivnim poremećajem, kvetiapin sa produženim oslobađanjem u fleksibilnim dozama u opsegu od 50 mg do 300 mg/dnevno pokazao je superiornu efikasnost u odnosu na placebo u smanjenju depresivnih simptoma, procenjeno na osnovu poboljšanja u ukupnom skorom MADRS skale (prosečna LS promena u odnosu na placebo -7,54). U ovoj studiji pacijenti koji su lečeni kvetiapinom sa produženim oslobađanjem uzimali su dozu od 50 mg/dnevno od 1. do 3. dana terapije. U zavisnosti od postignutog odgovora i podnošljivosti leka doza je mogla biti povećana na 100 mg/dnevno 4. dana terapije, 150 mg/dnevno 8. dana, pa sve do maksimalnih 300 mg/dnevno. Prosečna doza kvetiapina sa produženim oslobađanjem u ovoj studiji bila je 160 mg/dan. Osim incidence ekstrapiramidalnih simptoma (videti odeljak 4.8 i „bezbednost u kliničkim studijama“ u donjem tekstu) podnošljivost kvetiapina sa produženim oslobađanjem primenjenog jednom dnevno u ovoj studiji na starijim pacijentima uporediva je sa podnošljivošću dobijenom u studijama na odraslim pacijentima sa velikim depresivnim poremećajem (18-65 godina starosti). Procenat pacijenata starijih od 75 godina u ovoj studiji bio je 19%.

Bezbednost u kliničkim studijama

U kratkotrajnim, placebo-kontrolisanim kliničkim studijama sprovedenim na pacijentima sa shizofrenijom i bipolarnom manijom, ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je slična u grupama na kvetiapinu i placebo grupama (shizofrenija: 7,8% kvetiapin i 8,0% placebo; bipolarna manija: 11,2% kvetiapin i 11,4% placebo). U kratkotrajnim, placebo-kontrolisanim kliničkim studijama na pacijentima sa velikim depresivnim poremećajem i bipolarnom depresijom uočena je veća incidenca ekstrapiramidalnih simptoma kod pacijenata lečenih kvetiapinom u poređenju sa placebo. U kratkotrajnim, placebo-kontrolisanim studijama na pacijentima sa bipolarnom depresijom ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je 8,9% u grupama na kvetiapinu u poređenju sa 3,8% u placebo grupama. U kratkotrajnim placebo-kontrolisanim studijama monoterapije pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem, ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je 5,4% u grupama na kvetiapinu sa produženim oslobađanjem u poređenju sa 3,2% u placebo grupama. U kratkotrajnoj placebo-kontrolisanoj studiji monoterapije starijih pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem, ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je 9,0% na kvetiapinu sa produženim oslobađanjem u poređenju sa 2,3% na placebo. U studijama na pacijentima sa bipolarnom depresijom i velikim depresivnim poremećajem, incidenca pojedinih ekstrapiramidalnih simptoma (npr. akatizija, ekstrapiramidalni poremećaji, 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 (50 mg/dnevno do 800 mg/dnevno), u trajanju od 3 do 8 nedelja, prosečan dobitak na telesnoj masi kod pacijenata lečenih kvetiapinom iznosio je 0,8 kg za dozu od 50 mg/dnevno, do 1,4 kg za dozu od 600mg/dnevno (sa manjim dobitkom na telesnoj masi za dozu od 800 mg/dnevno), u poređenju sa 0,2 kg kod pacijenata koji su lečeni sa placebo. Procenat pacijenata lečenih kvetiapinom koji su dobili $\geq 7\%$ na telesnoj masi iznosio je 5,3% na dozi od 50 mg/dnevno do 15,5% na dozi od 400 mg/dnevno (sa manjim dobitkom na telesnoj masi za doze od 600 i 800 mg/dnevno), u poređenju sa 3,7% kod pacijenata na placebo.

U šestonedeljnoj, randomizovanoj studiji litijuma i kvetiapina sa produženim oslobađanjem u odnosu na placebo i kvetiapin sa produženim oslobađanjem kod odraslih pacijenata sa akutnom manijom, primećeno je da kombinovanje kvetiapina sa produženim oslobađanjem sa litijumom dovodi do više neželjenih događaja (63% u odnosu na 48% u kombinaciji kvetiapina sa produženim oslobađanjem sa placebo). Bezbednosni podaci pokazali su povećanu incidencu ekstrapiramidalnih simptoma kod 16,8% pacijenata u grupi sa litijumom i 6,6% u placebo grupi, od kojih se većina sastojala od tremora, prijavljeno je 15,6% pacijenata u grupi sa dodatkom litijuma i 4,9% u grupi sa dodatkom placeba. Incidenca somnolencije bila je veća u grupi sa dodatkom litijuma kvetiapinu sa produženim oslobađanjem (12,7%) u odnosu na grupu sa dodatkom placeba kvetiapinu sa produženim oslobađanjem (5,5%). Pored toga, veći procenat pacijenata iz grupe sa dodatkom litijuma (8,0%) imao je povećanje telesne mase ($\geq 7\%$) na kraju terapije poređeno sa pacijentima u grupi sa dodatkom placeba (4,7%).

Dugotrajne studije prevencije relapsa sastojale su se iz dva perioda: otvorenog perioda (od 4 do 36 nedelja) tokom koga su svi pacijenti lečeni kvetiapinom i randomizovanog perioda povlačenja u kome su pacijenti bili randomizovani da primaju kvetiapin ili placebo. Kod pacijenata koji su lečeni sa kvetiapinom, prosečan

dobitak na telesnoj masi iznosio je 2,56 kg nakon otvorenog perioda i 3,22 kg u 48. nedelji randomizovanog perioda, u odnosu na vrednosti na početku studije. Za pacijente koji su tokom ovih studija bili randomizovani na placebo, prosečan dobitak na telesnoj masi iznosio je 2,39 kg nakon otvorenog perioda i 0,89 kg u 48. nedelji randomizovanog perioda, u odnosu na početne vrednosti.

U placebo kontrolisanim studijama na starijim pacijentima sa psihozom povezanom sa demencijom incidenca cerebrovaskularnih neželjenih događaja na 100 pacijent godina nije bila veća kod pacijenata na terapiji kvetiapiinom u odnosu na placebo grupu.

U svim kratkotrajnim placebo-kontrolisanim kliničkim studijama monoterapije, kod pacijenata sa brojem neutrofila na početku studije $\geq 1,5 \times 10^9/L$ incidenca pojave najmanje jednog smanjenja broja neutrofila $< 1,5 \times 10^9/L$ iznosila je 1,9% kod pacijenata lečenih kvetiapiinom, u poređenju sa 1,5% na placebo. Incidenca smanjenja broja neutrofila na $\geq 0,5$ i $< 1,0 \times 10^9/L$ bila je ista kod pacijenata na kvetiapiinu i onih koji su lečeni sa placebo (0,2%). U svim kliničkim studijama (placebo-kontrolisanim, otvorenim, sa aktivnim komparatorima), kod pacijenata sa brojem neutrofila na početku studije $\geq 1,5 \times 10^9/L$, incidenca pojave najmanje jednog smanjenja broja neutrofila $< 1,5 \times 10^9/L$ iznosila je 2,9% kod pacijenata lečenih kvetiapiinom, dok je incidenca pojave najmanje jednog smanjenja broja neutrofila $< 0,5 \times 10^9/L$ iznosila 0,21% kod pacijenata na kvetiapiinu.

Lečenje kvetiapiinom bilo je povezano sa dozno-zavisnim smanjenjem koncentracije tireoidnih hormona. Incidenca povećanja TSH iznosila je 3,2% na kvetiapiinu u odnosu na 2,7% na placebo. Incidenca recipročnih, potencijalno klinički značajnih promena T_3 , T_4 i TSH u kliničkim studijama bila je retka, a uočene promene u koncentraciji tireoidnih hormona nisu bile povezane sa simptomatskim hipotiroidizmom. Smanjenje ukupnog i slobodnog T_4 bilo je najveće tokom prvih 6 nedelja terapije kvetiapiinom, dok tokom dugotrajne primene nije dolazilo do daljeg smanjenja tireoidnih hormona. U oko dve trećine svih slučajeva, po završetku terapije kvetiapiinom došlo je do vraćanja ukupnog i slobodnog T_4 na vrednosti od pre terapije kvetiapiinom, bez obzira na dužinu trajanja terapije.

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 замуćenja sočiva nije bio viši sa kvetiapiinom (4%) u odnosu na risperidon (10%).

Pedijatrijska populacija

Efikasnost u kliničkim studijama

Efikasnost i bezbednost kvetiapina u lečenju manije kod pacijenata starosti od 10-17 godina, ispitivana je u 3- nedeljno placebo kontrolisanoj studiji (n= 284 pacijenata iz SAD). Oko 45% pacijenata u ovoj studiji imalo je još jedan poremećaj: ADHD (engl. *Attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD). Pored toga, sprovedena je i 6-nedeljna placebo kontrolisana studija na pacijentima sa shizofrenijom starosti 13-17 godina (n= 222 pacijenata). Iz obe studije bili su isključeni pacijenti za koje je bilo poznato da ne reaguju na kvetiapiin. Terapija kvetiapiinom započeta je dozom od 50 mg/dnevno, drugog dana doza je povećana na 100 mg/dnevno, a zatim je titrirana povećanjem od 100 mg/dnevno primenjeno dva ili tri puta dnevno do ciljane doze (za terapiju manije 400-600 mg/dnevno, a za terapiju shizofrenije 400-800 mg/dnevno).

U studiji na pacijentima sa manijom, razlika u prosečnoj LS (engl. *least squares* LS) promeni ukupnog YMRS skora (engl. *Young Mania Rating Scale*, YMRS) na kraju lečenja u odnosu na početne vrednosti između kvetiapina i placeba iznosila je -5,21 za dozu od 400 mg/dan i -6,56 za dozu od 600 mg/dan. Odgovor pacijenata na terapiju (poboljšanje $\geq 50\%$ u ukupnom YMRS skoru) iznosio je 64% za dozu od 400 mg/dan, 58% za dozu od 600 mg/dan i 37% za placebo.

U studiji na pacijentima sa shizofrenijom, razlika u prosečnoj LS promeni ukupnog PANSS skora između kvetiapina i placeba iznosila je -8,16 za dozu od 400 mg/dan i -9,29 za dozu od 800 mg/dan. Ni u nižim (400 mg/dan) ni u višim dozama (800 mg/dan) kvetiapiin nije bio superiorniji u odnosu na placebo, s obzirom na procenat pacijenata koji su imali odgovor na terapiju (smanjenje od $\geq 30\%$ u ukupnom PANSS skoru na

kraju studije u odnosu na početne vrednosti). U obe studije (na pacijentima i sa manijom i sa shizofrenijom) veće doze kvetiapina dale su numerički niže stope odgovora.

U trećoj kratkoročnoj, placebo-kontrolisanoj, monoterapijskoj kliničkoj studiji sa kvetiapiinom sa produženim oslobađanjem kod dece i adolescenata (starosti 10 do 17 godina) sa bipolarnom depresijom nije dokazana efikasnost. Nema podataka o održavanju efekta ili o prevenciji rekurencije u ovoj starosnoj grupi pacijenata.

Bezbednost u kliničkim studijama

U kratkoročnim pedijatrijskim studijama sa kvetiapiinom gore opisanim, incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je 12,9% u grupi sa kvetiapiinom u odnosu na 5,3% u grupi sa placebom kod shizofrenije, 3,6% u odnosu na 1,1% kod bipolarne manije, i 1,1% u odnosu na 0% kod bipolarne depresije. Povećanje telesne mase $\geq 7\%$ u odnosu na početnu telesnu masu u grupi sa kvetiapiinom u odnosu na grupu sa placebom bio je 17% u odnosu na 2,5% kod shizofrenije i bipolarne manije i 13,7% u odnosu na 6,8% kod bipolarne depresije. Incidenca događaja povezanih sa suicidom u grupi sa kvetiapiinom u odnosu na grupu sa placebom bila je 1,4% u odnosu na 1,3% kod shizofrenije, 1,0% u odnosu na 0% kod bipolarne manije i 1,1% u odnosu na 0% kod bipolarne depresije. Tokom produžene faze praćenja nakon terapije bipolarne depresije desila su se dva dodatna događaja u vezi sa suicidom kod dva pacijenta; jedan od ovih pacijenata bio je na kvetiapiinu u vreme događaja.

Dugoročna bezbednost

U 26-nedeljnom, otvorenom produžetku akutnog ispitivanja (n=380 pacijenata), sa kvetiapiinom pri fleksibilnom doziranju 400-800 mg/dnevno obezbeđeni su dodatni podaci o bezbednosti. Prijavljeno je povećanje krvnog pritiska kod dece i adolescenata i povećanje apetita, ekstrapiramidalnih simptoma i povećanje prolaktina u serumu sa većom frekvencijom kod dece i adolescenata u odnosu na odrasle pacijente (videti odeljak 4.4 i 4.8). Kod povećanja telesne mase, podešavanjem za normalan rast tokom dužeg perioda, povećanje od bar 0,5 standardne devijacije Indeksa telesne mase (ITM) primenjeno je kao mera klinički značajne promene; 18,3% pacijenata koji su lečeni kvetiapiinom bar 26 nedelja ispunilo je ovaj kriterijum.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija:

Kvetiapiin se dobro resorbuje nakon oralne upotrebe. Kvetiapiin sa produženim oslobađanjem postiže maksimalne koncentracije kvetiapina i norkvetiapina u plazmi približno 6 sati po uzimanju leka (T_{max}). Maksimalne molarne koncentracije aktivnog metabolita norkvetiapina u stanju ravnoteže iznose 35% koncentracije zabeležene za sam kvetiapiin.

Farmakokinetika kvetiapina i norkvetiapina je linearna i dozno zavisna za doze do 800 mg dnevno, koje se daju jednom dnevno. Kada se kvetiapiin sa produženim oslobađanjem, koji se daje jednom dnevno, poredi sa ukupnom dnevnom dozom kvetiapina sa trenutnim oslobađanjem koji se daje dva puta na dan, površina ispod krive koncentracije u plazmi (PIK) je ekvivalentna, ali je maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) manja za 13% u stanju ravnoteže. Kada se kvetiapiin sa produženim oslobađanjem poredi sa kvetiapiinom sa trenutnim oslobađanjem, PIK metabolita norkvetiapina je 18% manja.

U jednoj studiji u kojoj je ispitivano dejstvo hrane na biološku raspoloživost kvetiapina, utvrđeno je da obrok bogat mastima dovodi do statistički značajnog povećanja vrednosti C_{max} (50%) i PIK (20%) za kvetiapiin sa produženim oslobađanjem. Ne može se isključiti delovanje obroka bogatog mastima ni u smislu većeg dejstva na ovu formulaciju. Obrok siromašan mastima nije imao značajnijeg dejstva na C_{max} i PIK kvetiapina.

Preporučuje se da se lek Kventiax SR uzima jednom dnevno, bez hrane.

Distribucija:

Kvetiapiin se približno 83% vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija:

Kvetiapin se u velikoj meri 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 P450. Norkvetiapin se primarno formira i eliminiše preko CYP3A4.

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 otprilike 5 do 50 puta veće od onih koje se beleže u rasponu doza od 300 do 800 mg/dan kod ljudi. Na osnovu ovih rezultata dobijenih *in vitro* malo je verovatno da će istovremeno davanje 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 pacijenata nije utvrđena pojačana aktivnost citohroma P450 po davanju kvetiapina.

Eliminacija:

Poluvreme eliminacije kvetiapina i norkvetiapina su približno 7 odnosno 12 sati. Približno 73% radioaktivno obeleženog leka se izluči urinom, a 21% fecesom, a ukupno manje od 5% ukupne radioaktivnosti predstavlja neizmenjeni materijal povezan sa lekom. Prosečna molarna dozna frakcija slobodnog kvetiapina i aktivni metabolit u humanoj plazmi, norkvetiapina se izlučuju urinom u količini od <5%.

Posebne populacije

Pol:

Farmakokinetika kvetiapina kod žena i muškaraca se ne razlikuje.

Stariji pacijenti:

Srednji klirens kvetiapina kod gerijatrijskih pacijenata je približno 30 do 50% manji nego kod odraslih starosti između 18 i 65 godina.

Bubrežna insuficijencija:

Srednji klirens kvetiapina iz plazme bio je smanjen otprilike 25% kod ispitanika sa teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina manji od 30 mL/min/1,73m²), ali individualne vrednosti klirensa ostaju u rasponu za normalne ispitanike.

Hepatička insuficijencija:

Srednji klirens kvetiapina iz plazme smanjen je otprilike 25% kod ljudi za koje se zna da imaju oslabljenu funkciju jetre (stabilna ciroza jetre uzrokovana alkoholom). Budući da se kvetiapin ekstenzivno metaboliše u jetri, očekuju se povišeni nivoi u plazmi kod pacijenata sa disfunkcijom jetre. Kod ovih pacijenata može biti neophodno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci dobijeni su na uzorku od 9 dece starosti 10-12 godina i 12 adolescenata, koji su dobijali kvetiapin u dozi 400 mg dva puta dnevno. U stanju ravnoteže, dozno-normalizovane koncentracije osnovne supstance, kvetiapina u plazmi, kod dece i adolescenata (10-17 godina starosti) bile su uglavnom slične kao kod odraslih osoba, mada je C_{max} kod dece bila na gornjoj granici opsega dobijenog kod odraslih osoba. PIK i C_{max} za aktivni metabolit, norkvetiapin, bile su veće za oko 62% i 49% kod dece (10-12 godina) i 28% i 14% kod adolescenata (13-17 godina), u poređenju sa odraslim osobama.

Nema podataka o farmakokinetici kvetiapina sa produženim oslobađanjem kod dece i adolescenata.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Nije bilo dokaza o genotoksičnosti u seriji *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti. Kod laboratorijskih životinja pri relevantnom nivou izlaganja zabeležene su navedene devijacije, koje još uvek nisu potvrđene u dugoročnim kliničkim istraživanjima.

Kod pacova, zabeleženi su depoziti pigmenta u tiroidnoj žlezdi; kod cinomoligus majmuna hipertrofija tiroidnih folikularnih ćelija, snižavanje vrednosti T₃ u plazmi, smanjene koncentracije hemoglobina i smanjenje broja eritrocita i leukocita; kod pasa zamućenje sočiva i katarakta (videti odeljak 5.1).

U studiji embriofetalne toksičnosti kod kunića bila je povećana incidenca karpalno-tarzalne fleksure. Ovo se javljalo uz očigledne efekte na majku kao što je smanjeno dobijanje na telesnoj masi. Ovi efekti mogli su se uočiti pri nivoima izloženosti majki istim ili neznatno većim u odnosu na one u humanoj populaciji pri maksimalnim terapijskim dozama. Nije poznata relevantnost ovih podataka za humanu populaciju.

U studijama plodnosti kod pacova primećeno je marginalno smanjenje plodnosti mužjaka i pseudotrudnoće, dugi periodi diestrusa, povećanje prekoitalnog intervala i smanjenje učestalosti trudnoće. Ovi efekti su u vezi sa povećanjem vrednosti prolaktina i nisu direktno relevantni za humanu populaciju zbog razlika među vrstama u hormonalnoj kontroli reprodukcije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Kventiax SR, 50 mg, tableta sa produženim oslobađanjem

Jezgro tablete:

Hipromeloza (E464);
Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna (E460);
Natrijum-citrat, dihidrat;
Magnezijum-stearat (E572);

Film (obloga) tablete:

Opadry White:

- hipromeloza 5 cP (E464);
- titan-dioksid (E171);
- makrogol 400.

Kventiax SR, 150 mg, tableta sa produženim oslobađanjem

Jezgro tableta:

Hipromeloza (E464);
Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna (E460);
Dinatrijum-fosfat, dihidrat;
Magnezijum-stearat (E572).

Film (obloga) tablete:

Opadry II HP White:

- polivinilalkohol, delimično hidrolizovani;
- titan-dioksid (E171);
- makrogol 3000;
- talk (E553b);

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

Kventiax SR, 200 mg, tableta sa produženim oslobađanjem

Kventiax SR, 300 mg, tableta sa produženim oslobađanjem

Jezgro tableta:

Hipromeloza (E464);
Laktoza, monohidrat;

Celuloza, mikrokristalna (E460);
Dinatrijum-fosfat, dihidrat;
Magnezijum-stearat (E572).

Film (obloga) tablete:

Opadry II HP White:

- polivinilalkohol, delimično hidrolizovani;
- titan-dioksid (E171);
- makrogol 3000;
- talk (E553b);

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//Al) koji sadrži 10 tableta sa produženim oslobađanjem.

Spoljašnje pakovanje složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera (ukupno 60 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvom 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

KRKA-FARMA D.O.O., BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Kventiax SR, 50 mg, tableta sa produženim oslobađanjem: 515-01-03697-21-001

Kventiax SR, 150 mg, tableta sa produženim oslobađanjem: 515-01-03698-21-001

Kventiax SR, 200 mg, tableta sa produženim oslobađanjem: 515-01-03699-21-001

Kventiax SR, 300 mg, tableta sa produženim oslobađanjem: 515-01-03700-21-001

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

Datum prve dozvole: 10.03.2017.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.04.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2023.