

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Pentiax[®], 25 mg, film tablete



Pentiax[®], 100 mg, film tablete



Pentiax[®], 200 mg, film tablete

INN: kvetiapin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pentiax, 25 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 25 mg kvetiapina (u obliku kvetiapin-fumarata).

Pentiax, 100 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 100 mg kvetiapina (u obliku kvetiapin-fumarata).

Pentiax, 200 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 200 mg kvetiapina (u obliku kvetiapin-fumarata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monhidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Pentiax, 25 mg, film tablete: ružičaste, okrugle, bikonveksne, film tablete.

Pentiax, 100 mg, film tablete: žute, okrugle, bikonveksne, film tablete.

Pentiax, 200 mg, film tablete: bele, okrugle, bikonveksne, film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kvetiapin je indikovano za:

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

4.2. Doziranje i način primene

Za svaku od indikacija je drugačiji režim doziranja. Zbog toga se mora osigurati da pacijenti dobiju jasne informacije o adekvatno prihvatljivom doznom režimu u skladu sa njihovim stanjem.

Kvetiapin film tablete se uzimaju sa ili bez hrane.

Odrasli

Za terapiju shizofrenije:

U terapiji shizofrenije kvetiapin treba uzimati dva puta na dan. Ukupna dnevna doza za prva 4 dana lečenja iznosi 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) i 300 mg (4. dan).

Nakon četvrtog dana dozu treba titrirati do uobičajene efikasne doze u rasponu od 300 do 450 mg/dan.

U zavisnosti od kliničkog odgovora i podnošljivosti od strane svakog pacijenta pojedinačno doza se može prilagoditi u rasponu od 150 do 750 mg/dan.

Lečenje umerenih do teških maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja

Za terapiju maničnih epizoda povezanih sa bipolarnim premećajem, kvetiapin se dozira dva puta na dan. Ukupna dnevna doza, za prva četiri dana terapije iznosi po sledećem redosledu 100 mg (1. dan), 200 mg (2. dan), 300 mg (3. dan) i 400 mg (4. dan).

Ukoliko je i dalje potrebno prilagođavanje doze, doza se može povećati do maksimalnih 800 mg dnevno do šestog dana, uz povećanja doze ne veća od 200 mg na dan.

Za svakog pacijenta pojedinačno doza se može prilagođavati u zavisnosti od kliničkog odgovora i podnošljivosti leka, i to u rasponu od 200 do 800 mg na dan. Uobičajena terapijski efektivna doza kreće se u rasponu od 400 do 800 mg na dan.

Lečenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju

Kvetiapin se uzima jedanput na dan, uveče pre odlaska na spavanje. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana terapije iznosi kao što sledi: 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) i 300 mg (4. dan). Preporučena dnevna doza iznosi 300 mg dnevno. Kliničke studije pokazale su da kod pacijenata koji su uzimali 600 mg dnevno u odnosu na pacijente koji su uzimali 300 mg dnevno nije došlo do značajnog kliničkog poboljšanja (videti odeljak 5.1). Pojedini pacijenti mogu imati bolji terapijski odgovor na 600 mg kvetiapina dnevno. U lečenju depresivnih epizoda kod bipolarnog poremećaja, terapijsku dozu veću od 300 mg treba da uvodi lekar koji ima iskustva u lečenju bipolarnog poremećaja. Klinička ispitivanja su pokazala da se kod nekih pacijenata u slučaju pojave problema sa podnošljivošću uzimanja leka, može se razmotriti smanjenje doze do minimalnih 200 mg dnevno.

Za prevenciju recidiva kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem

U cilju prevencije recidiva maničnih, mešovitih ili depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju, kod pacijenata kod kojih je došlo do odgovora na akutnu terapiju bipolarnog poremećaja kvetiapienom, potrebno je nastaviti terapiju istom dozom kvetiapina. U zavisnosti od kliničkog odgovora i tolerancije na lek kod pojedinačnih pacijenata, doza može da se prilagodi u opsegu od 300 do 800 mg dnevno i propisuje se dva puta na dan. Veoma je važno da se za terapiju održavanja primenjuju najmanje efikasne doze.

Stariji pacijenti

Kao što je slučaj i sa drugim antipsihoticima, neophodan je oprez prilikom primene leka kvetiapin kod starijih pacijenata, naročito u početnom periodu uvođenja leka u terapiju. Titiranje doze može biti sporije, a dnevna terapijska doza može biti manja nego kod mlađih pacijenata, individualna je i zavisi od kliničkog odgovora i tolerancije podnošljivosti.

Vrednost klirensa kvetiapina u plazmi je smanjena kod starijih pacijenata za 30-50% u poređenju sa mlađim pacijentima.

Efikasnost i bezbednost kvetiapina nije utvrđena kod pacijenata starijih od 65 godina sa depresivnom epizodom 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 upotrebu u ovoj uzrasnoj grupi. Dostupni podaci iz placebo-kontrolisanih kliničkih studija prikazani su u odeljcima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Kvetiapin se u potpunosti metaboliše u jetri i zbog toga ga treba oprezno primenjivati kod pacijenata za koje se zna da imaju oštećenje funkcije jetre, naročito tokom inicijalnog perioda uvođenja leka u terapiju. Kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre, lečenje je potrebno započeti dozom od 25 mg/dan. Svakog dana dozu bi trebalo povećati za 25 do 50 mg do postizanja terapijski efikasne doze leka, individualno, u zavisnosti od kliničkog odgovora i tolerantnosti svakog pacijenta.

4.3. Kontraindikacije

Kontraindikovana je primena kvetiapina kod:

- preosetljivosti na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.;
- istovremene primene sa inhibitorima citohroma P 450 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

Kako se kvetiapin primejuje u nekoliko terapijskih indikacija, njegov bezbednosni profil treba razmotriti individualno, za svakog pacijenta, u odnosu na postavljenu dijagnozu i propisanu dozu.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena kvetiapina kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka za tu uzrasnu grupu. Podaci dobijeni u kliničkim studijama sprovedenim sa kvetiapienom u pedijatrijskoj populaciji pokazali su da se pored poznatih neželjenih efekata kvetiapina koji se javljaju kod odraslih (videti odeljak 4.8), kod dece i adolescenata pojedini neželjeni efekti javljaju se sa većom frekvencijom u poređenju sa odraslima (pojačan apetit, povećane vrednosti prolaktina u serumu, povraćanje, rinitis i sinkopa) ili mogu imati drugačije implikacije kod dece i adolescenata (ekstrapiramidalni simptomi i iritabilnost). Identifikovan je jedan novi neželjeni efekat koji nije uočen kod odraslih pacijenata: povećanje krvnog pritiska). Kod dece i adolescenata uočene su i promene u rezultatima vrednosti funkcije štitaste žlezde.

Dugotrajni uticaj lečenja kvetiapienom na rast i sazrevanje dece i adolescenata nije ispitivan duže od 26 nedelja. Takođe nisu poznati dugoročni efekti ovog leka na kongnitivni i bihevioralni razvoj.

U placebo-kontrolisanim kliničkim studijama koje su sprovedene kod dece i adolescenata sa shizofrenijom, bipolarnom manijom i bipolarnom depresijom, kvetiapin je, u poređenju sa placebom, bio povezan s povećanom incidencijom ekstrapiramidalnih simptoma (videti odeljak 4.8).

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija u bipolarnom poremećaju povezana je sa povećanim rizikom od pojave suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida (događaji povezani sa suicidom). Ovaj rizik postoji sve dok ne dođe do značajne remisije. Pacijenti moraju biti pažljivo praćeni sve dok ne nastane poboljšanje, jer ono ne mora da se javi tokom prvih nekoliko nedelja lečenja, a u pojedinim slučajevima i duže. Kliničke studije pokazuju da rizik od suicida može da se poveća u početnim stadijumima oporavka.

Dodatno, lekari treba da imaju u vidu potencijalni rizik od događaja povezanih sa suicidom nakon naglog prekida terapije kvetiapiinom, zbog poznatih faktora rizika karakterističnih za bolest koja se leči.

Druga psihijatrijska oboljenja, za koja se propisuje kvetiapin, takođe, mogu biti povezana sa povećanim rizikom od događaja povezanih sa suicidom. Dodatno, ova stanja mogu predstavljati komorbiditete za epizode velike depresije. Iste mere opreza koje se primenjuju pri lečenju pacijenata sa epizodama velike depresije, takođe, treba da budu preduzete i pri lečenju pacijenata sa drugim psihijatrijskim poremećajima.

Pacijenti koji u anamnezi imaju događaje povezane sa suicidom u anamnezi, ili oni koji značajno ispoljavaju suicidalne ideacije pre početka primene terapije, smatra se da imaju veći rizik od suicidalnih misli ili suicidalnih pokušaja i treba da budu pod pažljivim monitoringom tokom terapije. Meta analiza placebom kontrolisanih kliničkih studija koje su ispitivale primenu antidepresiva kod odraslih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima, pokazala je povećanje rizika od suicidalnog ponašanja kod onih koji su primali antidepresive, u odnosu na one koji su primali placebo, kod pacijenata mlađih od 25 godina.

Tokom terapije potrebno je pažljivo pratiti pacijente, a posebno one sa povećanim rizikom od suicida, naročito u ranoj fazi lečenja prilikom uvođenja terapije i nakon promene doze leka. Pacijente (i njihove staratelje) treba upozoriti da pažljivo prate simptome koji ukazuju na pogoršanje bolesti, u smislu suicidalnog ponašanja ili misli i neuobičajene promene u ponašanju, i da odmah zatraže medicinsku pomoć, ako se ovakvi simptomi pojave.

U kratkotrajnim placebom kontrolisanim kliničkim studijama kod pacijentima sa velikim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju, uočen je povećan rizik od događaja povezanih sa suicidom kod mladih odraslih pacijenata, (mlađih od 25 godina), koji su lečeni kvetiapiinom u poređenju sa onima koji su primali placebo (3,0% u odnosu na 0%).

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

Ekstrapiramidalni simptomi

U placebo kontrolisanim kliničkim studijama kod odraslih pacijenata, kvetiapin je povezivan sa povećanom incidencom ekstrapiramidalnih simptoma (EPS) u poređenju sa placebom, kod pacijenata lečenih od velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Primena kvetiapina je povezana sa razvojem akatizije, okarakterisane subjektivnom neprijatnošću ili mučnim nemirom i potrebom za kretanjem, koja je praćena nemogućnošću da se mirno sedi ili stoji.

Ovakvi neželjeni efekti javljaju se najčešće u prvih nekoliko nedelja od početka terapije. Kod pacijenata kod kojih se razvijaju ovi simptomi, povećanje doze kvetiapina može biti štetno.

Tardivna diskinezija

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

Pospanost i vrtoglavica

Lečenje kvetiapiinom povezano je sa pospanošću i sličnim simptomima, kao što je sedacija (videti odeljak 4.8). U kliničkim studijama sprovedenim na pacijentima sa bipolarnom depresijom, ovi simptomi su se obično javljali u prva tri dana od započinjanja terapije i uglavnom su bili blagog do umerenog intenziteta. Pacijente sa bipolarnom depresijom kod kojih se javi pospanost jakog intenziteta treba pratiti minimum 2 nedelje od početka pojave pospanosti, odnosno sve dok se simptomi ne poboljšaju. Takođe se može razmotriti i mogućnost obustavljanja terapije.

Ortostatska hipotenzija

Terapija kvetiapiinom je povezivana sa ortostatskom hipotenzijom i vrtoglavicom (videti odeljak 4.8), koje su se, kao i pospanost, javljale obično tokom početnog perioda titracije doze. Ove neželjene reakcije mogu dovesti do porasta broja slučajnih povreda (padova), naročito kod starije populacije. Zbog toga, se pacijentima savetuje povećan oprez dok se ne upoznaju sa mogućim potencijalnim efektima leka.

Neophodan je oprez prilikom uzimanja kvetiapina kod pacijenata sa kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim oboljenjima, kao i kod stanja kod kojih postoji rizik od razvoja hipotenzije.

Zbog toga će možda biti neophodno smanjenje doze ili još postepenije titriranje doze. Sporiju titraciju doze treba uzeti u razmatranje kod pacijenata sa potvrđenim kardiovaskularnim oboljenjem.

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 tokom istorije bolesti pod rizikom od apneje u snu, poput osoba s prekomernom telesnom masom/gojaznih osoba ili muškaraca, kvetiapin treba uzimati sa oprezom.

Konvulzije

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima nije uočena razlika u učestalosti epileptičnih napada kod pacijenata koji su uzimali kvetiapin i onih koji su uzimali placebo. Nema podataka o incidenci broja napada kod pacijenata kod kojih u anamnezi postoje podaci o epileptičnim napadima. Kao i pri lečenju drugim antipsihoticima potreban je oprez kod pacijenata koji su u anamnezi imali epileptične napade (videti odeljak 4.8).

Neuroleptični maligni sindrom

Neuroleptični maligni sindrom povezan je sa primenom antipsihotika, uključujući i kvetiapin (videti odeljak 4.8). Klinički se manifestuje hipertermijom, promenama psihičkog stanja, ukočenošću mišića, nestabilnošću autonomnog nervnog sistema i povećanjem vrednosti kreatinin fosfokinaze. U takvim slučajevima lečenje kvetiapiinom treba prekinuti i primeniti odgovarajuće terapijske mere.

Teška neutropenija i agranulocitoza

Pojava teške neutropenije (broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/L$) povremeno je bila zabeležena tokom kliničkih ispitivanja tokom uzimanja kvetiapina. Većina slučajeva sa teškom neutropenijom je nastupila unutar nekoliko meseci od početka terapije kvetiapiinom, pri čemu nije utvrđena dozna povezanost. U postmarketinškom periodu, zabeleženi su i smrtni ishodi. Potencijalni faktori rizika za pojavu neutropenije uključuju prethodno male vrednosti broja leukocita i anamnestički podatak o pojavi neutropenije prilikom primene drugih lekova. Ipak, neki slučajevi su registrovani kod pacijenata kod kojih nisu postojali faktori rizika. Primenu kvetiapina treba prekinuti kod pacijenata sa brojem neutrofilnih leukocita $< 0,1 \times 10^9/L$. Kod tih pacijenata neophodno je pratiti pojavu znakova i simptoma infekcije, kao i broj neutrofila u krvi sve dok on ne bude iznad $1,5 \times 10^9/L$ (videti odeljak 5.1).

Na neutropeniju treba posumnjati kod pacijenata sa infekcijom ili povišenom telesnom temperaturom, posebno u odsustvu jednog ili više očitih predisponirajućih faktora i potrebno ju je lečiti kao što je klinički opravdano.

Pacijente treba savetovati da odmah (u bilo kom momentu tokom terapije lekom Pentiax) prijave pojavu znakova/simptoma karakterističnih za agranulocitizu ili infekciju (npr. povišena telesna temperatura, slabost, letargija ili boli u grlu) u bilo kom trenutku tokom terapije kvetiapiinom. Tim pacijentima, naročito ukoliko nemaju faktore predispozicije, treba odmah proveriti broj belih krvnih ćelija i apsolutni broj neutrofila.

Antiholinergički (muskarinski) efekti

Norkvetiopin, aktivni metabolit kvetiapina, ima umeren do jak afinitet za nekoliko podtipova muskarinskih receptora. To doprinosi razvoju neželjenih reakcija koje su posledica antiholinergičkih efekata kada se kvetiopin primenjuje u preporučenim dozama, kada se primenjuje istovremeno sa drugim lekovima koji imaju antiholinergičke efekte i u slučaju predoziranja. Kvetiopin treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata koji su na terapiji lekovima koji imaju antiholinergičke (muskarinske) efekte. Kvetiopin treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa trenutnom dijagnozom ili prethodnom istorijom 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 i snažnih induktora enzima jetre, kao što su karbamazepin ili fenitoin, može značajno smanjiti sistemsku koncentraciju kvetiapina, što može uticati na efikasnost terapije kvetiapiinom. Kod pacijenata koji primaju induktore enzima jetre, terapiju lekom kvetiopin treba uvoditi samo ako lekar smatra da su koristi od ovog leka veće od rizika od uklanjanja induktora enzima jetre. Veoma je važno da promene u primeni induktora, ako su potrebne, budu postepene i da takav lek bude zamenjen lekom koji ne indukuje enzime (npr. natrijum-valproat).

Telesna masa

Povećanje telesne mase zabeleženo je kod pacijenata lečenih kvetiapiinom. Neophodno je kontrolisati telesnu masu i sporovoditi odgovarajuće mere u skladu sa vodičem za primenu antipsihotika (videti odeljak 4.8 i 5.1).

Hiperglikemija

Slučajevi hiperglikemije ili pogoršanja već postojeće šećerne bolesti, povremeno udruženi sa ketoacidozom i komom, uključujući i pojedine slučajeve sa smrtnim ishodom, retko su zabeleženi tokom lečenja kvetiapiinom (videti odeljak 4.8). U pojedinim slučajevima prethodno zabeleženo povećanje telesne mase moglo je da bude predisponirajući faktor, pa se zbog toga savetuje adekvatno kliničko praćenje u skladu sa vodičem za primenu antipsihotika. Pacijenti lečeni bilo kojim antipsihotikom, uključujući i kvetiopin, zahtevaju kliničko praćenje znakova i simptoma hiperglikemije kao što su: polidipsija, poliurija, polifagija i slabost, dok kod pacijenata sa šećernom bolešću ili faktorima rizika za šećernu bolest treba redovno kontrolisati koncentraciju glukoze, kako ne bi došlo do pogoršanja. Takođe je neophodno redovno kontrolisati telesnu masu.

Lipidi

U kliničkim studijama sa kvetiapiinom zabeleženo je povećanje vrednosti triglicerida, LDL-a i ukupnog holesterola, a smanjenje HDL-a. (videti odeljak 4.8). Povećanje vrednosti lipida treba kontrolisati kako je to klinički primereno.

Prolongacija QT intervala

Kliničkim istraživanjima i kada se primenjuje kako je propisano u Sažetku karakteristika leka nije dokazana povezanost kvetiapina sa apsolutnim porastom QT intervala. Međutim, u postmarketinškom periodu prolongacije QT interval je prijavljena pri primeni kvetiapina u terapijskim dozama (videti odeljak 4.8) i kod predoziranja ovim lekom (videti odeljak 4.9). Kao i prilikom primene drugih antipsihotika neophodan je oprez prilikom propisivanja ili prolongacijom QT interval u porodičnoj anamnezi. Takođe, neophodan je oprez i prilikom istovremene primene kvetiapina sa lekovima koji produžavaju QT interval, ili pri istovremenoj primeni neuroleptika, naročito kod starijih pacijenata, kod pacijenata sa sindromom urođeno produženog QT intervala, kongestivnom srčanom insuficijencijom, srčanom hipertrofijom, hipokalemijom ili hipomagnezijom (videti odeljak 4.5).

Kardiomiopatija i miokarditis

U kliničkim studijama i tokom postmarketinškog ispitivanja prijavljeni su slučajevi kardiomiopatije i miokarditisa, međutim nije pokazana uzročna veza sa primenom kvetiapina. Mora se izvršiti ponovna procena terapije kvetiapienom kod pacijenata sa suspektom kardiomiopatijom i miokarditisom.

Teške neželjene reakcije na koži

Teške neželjene reakcije na koži (engl. *Severe cutaneous adverse reactions - SCARs*), uključujući *Stevens-Johnson-ov sindrom (SJS)*, toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), multiformni eritem (engl. *erytoma multiforme - EM*) i reakciju na lekove praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) koji mogu biti životno ugrožavajući ili smrtonosni, veoma retko su prijavljeni pri terapiji kvetiapienom.

Teške neželjene reakcije se obično javljaju sa jednim ili više od sledećih simptoma: izraženi kožni osip koji može biti praćen svrabom ili pustulama, ekfolijativni dermatitis, povišena telesna temperatura, limfadenopatija i moguća eozinofilija ili neutrofilija.

Većina ovih reakcija se javila u roku od 4 nedelje nakon početka terapije kvetiapienom, a neke DRESS reakcije su se javile i u roku od 6 nedelja nakon početka terapije kvetiapienom. Ako se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ove teške kožne reakcije, treba odmah prestati sa primenom kvetiapina i razmotriti alternativnu terapiju.

Apstinencijalni simptomi (simptomi obustave)

Akutni apstinencijalni simptomi koji su opisani nakon naglog prekida primene kvetiapina su: nesanica, mučnina, glavobolja, dijareja, povraćanje, vrtoglavica i razdražljivost. Zbog toga se preporučuje postepen prekid terapije u trajanju od najmanje 1-2 nedelje (videti odeljak 4.8).

Stariji pacijenti sa psihozama i udruženi sa demencijom

Nije odobrena primena kvetiapina kod pacijenata sa psihozama i udruženi sa demencijom.

U randomizovanim, placebo kontrolisanim studijama na populaciji sa demencijom i nekim atipičnim antipsihoticima zabeležen je približno trostruki porast rizika od neželjenih cerebrovaskularnih događaja. Mehanizam kojim dolazi do ovog povećanja nije utvrđen. Povećani rizik se ne može isključiti ni za druge antipsihotike, ni za druge populacije pacijenata. Kvetiapin treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj moždanog udara.

U jednoj meta analizi atipičnih antipsihotičnih lekova zabeleženo je da su pacijenti starijeg životnog doba sa psihozom povezanom sa demencijom izloženi povećanom riziku od smrti u poređenju sa placebom.

Međutim, u dve placebo kontrolisane studije kvetiapina u trajanju od 10 nedelja na istoj populaciji pacijenata (n=710), srednja starost 83 godine, raspon 56-99 godina, incidenca mortaliteta kod pacijenata koji su primali kvetiapin iznosila je 5,5% u poređenju sa 3,2% u grupi koja je primala placebo. Uzroci smrti bili su različiti i očekivani za datu populaciju pacijenata.

Stariji pacijenti sa Parkinsonovom bolešću

Populaciona retrospektivna studija sprovedena kod pacijenata sa velikom depresijom, u kojoj je primenjivan kvetiapina 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

Zabeležena je pojava disfagije kod primene kvetiapina (videti odeljak 4.8). Kvetiapin treba oprezno primenjivati kod pacijenata koji imaju povećan rizik od nastanka 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 slučajeve sa smrtnim ishodom kod pacijenata koji su pod većim rizikom od intestinalne opstrukcije, uključujući i one koji primaju višestruku kombinovanu terapiju koja smanjuje intestinalni motilitet i/ili nisu prijavili simptome konstipacije. Pacijenti sa intestinalnom opstrukcijom/ ileusom se moraju tretirati pod pažljivim praćenjem i hitnom medicinskom negom.

Venska tromboembolija

Zabeleženi su slučajevi venske tromboembolije (VTE) kod primene antipsihotika. Kod pacijenata lečenih antipsihoticima veoma često su prisutni stečeni faktori rizika za razvoj VTE, međutim treba identifikovati sve moguće faktore rizika pre i za vreme lečenja kvetiapienom i preduzeti odgovarajuće preventivne mere.

Pankreatitis

Pankreatitis je prijavljen i u kliničkim studijama i u postmarketinškom periodu sa kvetiapienom. Među slučajevima iz postmarketinškog perioda, mnogi pacijenti (iako nisu svi) slučajevi bili povezani sa faktorima rizika, mnogi pacijenti su imali faktore rizika za koje se zna da su povezani sa pankreatitisom, kao što su povećani nivoi triglicerida (videti odeljak 4.4), kamen u žučnoj kesi i konzumiranje alkohola.

Dodatne informacije

Podaci o upotrebi kvetiapina u kombinaciji sa divalproksom (valproat seminatrijum) ili litijumom kod akutnih umerenih do teških maničnih epizoda su ograničeni. Međutim, kombinovana terapija se dobro podnosi (videti odeljke 4.8 i 5.1). Podaci pokazuju aditivno delovanje od treće nedelje.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Ovaj lek sadrži laktozu.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju uzimati ovaj lek.

Ovaj lek sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, tj. suštinski je "bez natrijuma".

Pogrešna primena i zloupotreba

Prijavljeni su slučajevi pogrešne primene i zloupotrebe. Potreban je oprez prilikom propisivanja kvetiapina pacijentima sa anamnezom zloupotrebe alkohola ili droga.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

S obzirom da kvetiapin prvenstveno deluje na centralni nervni sistem, treba biti oprezan prilikom primene kvetiapin u kombinaciji sa ostalim lekovima koji deluju na centralni nervni sistem i sa alkoholom.

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

Citohrom P450 (CYP) 3A4 je primarni enzim odgovoran za metabolizam kvetiapina posredovan citohromom P450. U studiji ispitivanja interakcija kod zdravih ispitanika, istovremena primena kvetiapina (doza od 25 mg)

sa ketokonazolom, inhibitorom CYP3A4, dovela je do povećanja PIK-a kvetiapina za 5-8 puta. Na osnovu ovoga, uvedena je kontraindikacija za istovremenu primenu kvetiapina sa inhibitorima CYP3A4. Takođe ne preporučuje se ni uzimanje kvetiapina sa sokom od grejpfruta.

U ispitivanjima sa višestrukim dozama kod pacijenata u cilju procene farmakokinetike kvetiapina pre I tokom terapije karbamazepinom (za koji se zna da indukuje enzime jetre), istovremena primena karbamazepina značajno je povećavala klirens kvetiapina. Ovo povećanje klirensa smanjivalo je sistemsko izlaganje kvetiapinu (mereno vrednošću PIK-a) do prosečno 13% izlaganja kada se daje samo kvetiapin, iako je kod nekih pacijenata ovo dejstvo bilo veće. Kao posledica ove interakcije, može doći do smanjenih koncentracija u plazmi, što može da utiče na efikasnost terapije kvetiapinom. Istovremeno primena kvetiapina i fenitoina (još jednog od induktora mikrozomnih enzima) dovodilo je do znatno povećanog klirensa kvetiapina za približno 450%. Kod pacijenata koji primaju induktore hepatskih enzima, lekar treba da razmotri započinjanje terapije kvetiapinom isključivo posle pažljive procene koristi i rizika od ukidanja induktora hepatskih enzima. Veoma je važno da se ukidanje induktora hepatskih enzima vrši postepeno ili da se zamene sa lekom koji ne indukuje enzime jetre (kao što je natrijum-valproat) (videti odeljak 4.4).

Farmakokinetika kvetiapina nije značajno izmenjena pri istovremenoj primeni sa antidepresivom imipraminom (za koji se zna da inhibira CYP 2D6) ili fluoksetinom (za koji se zna da inhibira CYP 3A4 i CYP 2D6).

Farmakokinetika kvetiapina se nije značajno promenila pri istovremenoj primeni sa drugim antipsihoticima kao što je risperidon ili haloperidol. Istovremeno davanje kvetiapina sa tioridazinom dovodi do pojačanog klirensa kvetiapina za oko 70%.

Farmakokinetika kvetiapina se ne menja kada se daje istovremeno sa cimetidinom.

Farmakokinetika litijuma se ne menja pri istovremenoj primeni sa kvetiapinom.

U šestonedeljnoj, randomizovanoj studiji primene leka 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, uočena je veća incidenca ekstrapiramidalnih neželjenih događaja (posebno tremor), somnolencije i povećanje telesne mase u grupi koja je dobijala kvetiapin, tablete sa produženim oslobađanjem sa litijumom u odnosu na grupu koja je dobijala kvetiapin, tablete sa produženim oslobađanjem sa placebo (videti odeljak 5.1).

Farmakokinetika natrijum-valproata i kvetiapina nije se promenila u klinički značajnom rasponu pri istovremenoj primeni. Retrospektivna analiza studije sprovedene na deci i adolescentima koji su dobijali valproat, kvetiapin ili oba leka zajedno, pokazala je incidencu leukopenije i neutropenije u grupi koja je bila na kombinovanoj terapiji u odnosu na grupe sa monoterapijom.

Nisu rađene formalne studije interakcije sa kardiovaskularnim lekovima koji se uobičajeno primenjuju. Neophodan je oprez i prilikom istovremene primene kvetiapina sa lekovima koji mogu da dovedu do poremećaja ravnoteže elektrolita ili produženja QT intervala.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Prvi trimestar

Ograničen broj objavljenih podataka o izloženosti tokom trudnoće (tj. između 300-1000 ishoda trudnoće), uključujući individualne izveštaje i neke opservacione studije ne ukazuju na povećani rizik od malformacija usled terapije. Međutim, ne može se doneti konačni zaključak na osnovu dostupnih podataka. Studije na

životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Prema tome, kvetiapin treba primenjivati u trudnoći samo ako korist opravdava potencijalni rizik.

Treći trimestar

Novorođenčad koja su bila izložena antipsihoticima (uključujući i kvetiapin) tokom trećeg trimestra trudnoće, su u riziku od pojave neželjenih dejstava, uključujući ekstrapiramidalne i/ili simptome obustave leka koji mogu da variraju u ozbiljnosti i dužini trajanja nakon rođenja. Bilo je izveštaja o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremoru, pospanosti, respiratornim poremećajima i poremećajima ishrane. Zbog toga se novorođenčad koja su tokom trećeg trimestra trudnoće bila izložena kvetiapinu moraju pažljivo pratiti.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Budući da kvetiapin primerno deluje na centralni nervni sistem, može da izazove somnolenciju i može uticati na aktivnosti koje zahtevaju koncentraciju.

Zbog toga pacijentima treba savetovati da za vreme terapije ne upravljaju vozilima i ne rukuju mašinama dok se ne utvrdi individualna osetljivost na lek.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće zabeležena neželjena dejstva prilikom primene kvetiapina ($\geq 10\%$) su: pospanost, vrtoglavica, glavobolja, suva usta, sindrom obustave (prekida primene leka), povećanje vrednosti triglicerida u serumu, povećanje ukupnog holesterola (predominantno LDL holesterola), smanjenje HDL holesterola, povećanje telesne mase, smanjenje vrednosti hemoglobina i ekstrapiramidalni simptomi.

Incidenca neželjenih dejstava prilikom primene kvetiapina navedena je u sledećoj tabeli u obliku koji je preporučila radna grupa CIOMS III (engl. *Council for International Organizations of Medical Science, Working Group*, 1995).

Tabela 1: neželjene reakcije povezane sa terapijom kvetiapinom

<i>Učestalost neželjenih dejstava prikazana je na sledeći način: veoma često (> 1/10), često (> 1/100, < 1/10), povremeno (> 1/1000, < 1/100), retko (> 1/10000, < 1/1000) i veoma retko (< 1/10000) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).</i>	
Poremećaj krvi i limfnog sistema	
<i>Veoma često:</i>	Smanjena vrednost hemoglobina ²²
<i>Često:</i>	Leukopenija ^{1, 28} , smanjenje broja neutrofila, povećanje broja eozinofila ²⁷
<i>Povremeno:</i>	Neutropenija ¹ , trombocitopenija, anemija, smanjen broj trombocita ¹³
<i>Retko:</i>	Agranulocitoza ²⁶
<i>Nepoznato:</i>	
Poremećaji imunskog sistema	
<i>Povremeno:</i>	Reakcije preosetljivosti (uključujući kožne alergijske reakcije)
<i>Veoma retko:</i>	Anafilaktičke reakcije ⁵
Endokrini poremećaji	
<i>Često:</i>	Hiperprolaktinemija ¹⁰ , smanjenje vrednosti ukupnog T ⁴ , smanjenje slobodnog T ⁴ , smanjenje ukupnog T ³ , porast vrednosti TSH ²⁴

<i>Povremeno:</i>	Smanjenje vrednosti slobodnog I ⁻ , hipotireoidizam ¹
<i>Veoma retko:</i>	Poremećaj sekrecije antidiuretskog hormona
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	
<i>Veoma često:</i>	Povećanje nivoa triglicerida u serumu ^{10,30} , Povećanje nivoa ukupnog holesterola (predominantno LDL holesterola) ^{11,30} , smanjenje nivoa HDL holesterola ^{17, 30} , povećanje telesne mase ^{8, 30}
<i>Često:</i>	Povećanje apetita, povećanje koncentracije glukoze do hiperglikemijskih granica ^{6,30}
<i>Povremeno:</i>	Hiponatremija ¹⁹ , Dijabetes melitus ^{1,5} , egzacerbacija postojećeg dijabetes melitusa
<i>Retko:</i>	Metabolički sindrom ²⁹
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
<i>Često:</i>	Abnormalni snovi i noćne more, suicidalne ideje i bihevioralno ponašanje ²⁰
<i>Retko:</i>	Somnambulizam i slični poremećaji, poput pričanja u snu i poremećaja uzimanja hrane u vezi sa spavanjem
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
<i>Veoma često:</i>	Vrtoglavica ^{4, 16} , somnolencija ^{2, 16} , glavobolja, ekstrapiramidni simptomi ^{1, 21}
<i>Često:</i>	Dizartrija
<i>Povremeno:</i>	Konvulzivni napadi ¹ , sindrom nemirnih nogu, tardivna diskinezija ^{1,5} sinkopa ^{4, 16}
<i>Kardiološki poremećaji</i>	
<i>Često:</i>	Tahikardija ⁴ , palpitacije ²³
<i>Povremeno:</i>	produženje QT intervala ^{1, 12, 18} , bradikardija ³²
<i>Poremećaji oka</i>	
<i>Često:</i>	Zamagljen vid
<i>Vaskularni poremećaji</i>	
<i>Često:</i>	Ortostatska hipotenzija ^{4, 16}
<i>Retko:</i>	Venski tromboembolizam ¹
<i>Nepoznato:</i>	Moždani udar ³³
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	
<i>Često:</i>	Dispneja ²³
<i>Povremeno:</i>	Rinitis
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	
<i>Veoma često:</i>	Suva usta
<i>Često:</i>	Konstipacija, dispepsija, povraćanje ²⁵
<i>Povremeno:</i>	Disfagija ⁷
<i>Retko:</i>	Pankreatitis ¹ , intestinalna opstrukcija/ileus
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	
<i>Često:</i>	Povećanje alanin aminotransferaze u serumu (ALT) ³ , povećanje gama-GT ³
<i>Povremeno:</i>	Povećanje aspartat transaminaze u serumu (AST) ³
<i>Retko:</i>	Žutica ³ , Hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
<i>Veoma retko:</i>	Angioedem ³ , Stevens – Johnson-ov sindrom ³
<i>Nepoznato:</i>	Toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem (engl. <i>erytema multiforme</i> – EM), osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	
<i>Veoma retko:</i>	Rabdomioliza
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	

<i>Povremeno:</i>	Retencija urina
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja	
<i>Nepoznato:</i>	Neonatalni sindrom obustave leka ³²
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
<i>Povremeno:</i>	Seksualna disfunkcija
<i>Retko:</i>	Prijapizam, galaktoreja, uvećanje dojki, menstrualni poremećaji
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
<i>Veoma često:</i>	Simptomi obustave (naglog prekida primene leka) ^{1, 9}
<i>Često:</i>	Blaga astenija, periferni edem, iritabilnost, pireksija
<i>Retko:</i>	Neuroleptični maligni sindrom ¹ , hipotermija
Ispitivanja	
<i>Retko:</i>	Povećanje koncentracije kreatin fosfokinaze u krvi ¹⁴

¹ Vidi odeljak 4.4.

² Pospanost se može pojaviti obično u toku prve dve nedelje od početka lečenja, najčešće nestaje bez prekida primene kvetiapina.

³ Asimptomatsko povećanje (pomak sa normalnih na >3x ULN (dozvoljena gornja granica) u bilo kom trenutku) vrednosti transaminaza (ALT, AST) ili gam-GT u serumu kod nekih pacijenata koji su uzimali kvetiapin. Porast je obično reverzibilan pri nastavku primene leka.

⁴ Kao kod primene drugih antipsihotika sa inhibitornim delovanjem na α_1 adrenergičke receptore, primena kvetiapina može dovesti do pojave: ortostatske hipotenzije udružene sa vrtoglavicom, tahikardijom, a kod pojedinih pacijenata sinkopom, naročito tokom početnog perioda titracije doze (videti odeljak 4.4.).

⁵ Učestalost ovih neželjenih dejstava rađena je samo na osnovu postmarketinških podataka.

⁶ Koncentracija glukoze u krvi natašte ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L), odnosno koncentracija glukoze posle obroka ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) na bar jednom merenju.

⁷ Povećanje stope disfagija kada se poredi kvetiapin i placebo primećeno je samo u kliničkim ispitivanjima sa bipolarnom depresijom.

⁸ Bazirano na povećanju telesne mase > od 7% od početne mase. Javlja se najčešće tokom prvih nedelja od početka lečenja.

⁹ Sledeći apstinencijalni simptomi ispitivani su najčešće kod akutnih placebo kontrolisanih, monoterapijskih kliničkih ispitivanja, koja procenjuju apstinencijalne simptome (simptome usled naglog prestanka primene leka): nesanica, mučnina, glavobolja, dijareja, povraćanje, vrtoglavica i preosetljivost. Incidenca ovih simptoma značajno opada posle prve nedelje od prekida primene 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) na bar jednom merenju. Povećanje LDL holesterola ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) treba često kontrolisati. Prosečna promena između pacijenata koji su imali ovo povećanje bilo je 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).

¹² Videti tekst u nastavku.

¹³ Trombociti $\leq 100 \times 10^9/L$ na bar jednom merenju.

¹⁴ Zasnovano na izveštajima o neželjenim događajima iz kliničkih ispitivanja, povećanje kreatinin fosfokinaze u krvi nije povezano sa neuroleptičkim malignim sindromom.

¹⁵ Koncentracije prolaktina (pacijenti >18 godina starosti); >20 mikrograma/L (> 869,56 pikomol/L) muškarci; >30 mikrograma/L (>1304,34 pikomol/L) žene u bilo koje vreme.

¹⁶ Može dovesti do pada.

¹⁷ HDL holesterol: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) muškarci; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) žene u bilo koje vreme.

¹⁸ Incidenca pacijenata koji imaju pomeren QT interval sa < 450 msec do ≥ 450 msec sa povećanjem ≥ 30 msec. U placebo kontrolisanim studijama sa kvetiapienom glavna promena u incidenci pacijenata koji su imali pomerene ili klinički značajne intervale je slična između kvetiapina i placebo grupe.

¹⁹ Promena sa >132 mmol/L do ≤ 132 mmol/L pri najmanje jednom merenju.

²⁰ Slučajevi suicidalnih ideacija i suicidalnog ponašanja su izveštavani tokom terapije kvetiapienom ili ubrzo po prekidu lečenja (videti odeljak 4.4 i 5.1).

²¹ Videti odeljak 5.1 .

²² Smanjenje hemoglobina na ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) za muškarce, ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) za žene na bar

jednom merenju javljaju se kod 11% pacijenata koji uzimaju kvetiapin u svim studijama uključujući i otvorene studije. Kod ovih pacijenata, srednje maksimalno smanjenje hemoglobina u bilo koje vreme je bilo -1,5 g/dL

²³ Prijave smanjenja hemoglobina često su bile praćene tahikardijom, vrtoglavicom, ortostatskom hipotenzijom i/ili prisutnom respiratornom/srčanom bolešću.

²⁴ Zasnovano na izmenama od normalnih do potencijalno klinički značajnih vrednosti u bilo kom vremenu u svim kliničkim ispitivanjima. Promene u ukupnom T_4 , slobodnom T_4 , ukupnom T_3 , slobodnom T_3 je definisano kao $<0,8 \times$ dozvoljena donja granica (pikomol/L) i promena u TSH je > 5 mIU/L u bilo koje vreme.

²⁵ Zasnovano na porastu učestalosti povraćanja kod starijih pacijenata (≥ 65 godina)

²⁶ Promene u broju neutrofila od početne vrednosti $\geq 1,5 \times 10^9/L$ do $< 0,5 \times 10^9/L$ u bilo koje vreme tokom terapije.

²⁷ Zasnovano na izmenama od normalnih do potencijalno klinički značajnih vrednosti u bilo kom vremenu u svim ispitivanjima. Promene eozinofila su definisane kao $>1 \times 10^9$ ćelija/L u bilo koje vreme.

²⁸ Zasnovano na izmenama od normalnih do potencijalno klinički značajnih vrednosti u bilo kom vremenu u svim ispitivanjima. Promene belih krvnih ćelija je definisano kao $\leq 3 \times 10^9$ ćelija/L u bilo koje vreme.

²⁹ Zasnovano na izveštajima neželjenih dejstava o pojavi metaboličkog sindroma, u svim kliničkim studijama sa kvetiapinom.

³⁰ Kod pojedinih pacijenata je tokom trajanja kliničkih studija primećeno pogoršanje u više nego jednom metaboličkom parametru: telesnoj masi, glikemiji i lipidnom profilu (videti odeljak 4.4).

³¹ Videti odeljak 4.6.

³² Može se javiti ubrzo po početku lečenja i biti povezana sa hipotenzijom i/ili sinkopom. Učestalost se bazira na izveštajima o pojavi bradikardije i povezanih neželjenih reakcija u svim kliničkim studijama sa kvetiapinom.

Slučajevi prolongacije QT intervala, ventrikularne aritmije, iznenadne smrti, kardijačnog aresta i *torsades de pointes*, izveštavani su veoma retko tokom primene antipsihotika i smatraju se njihovim klasnim efektima. Registrovane su teške kožne neželjene reakcije uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) povezane sa terapijom kvetiapinom.

Pedijatrijska populacija

Neželjena dejstva koja su navedena za odrasle mogu se pojaviti i kod dece i adolescenata. Ovde su nabrojana neželjena dejstva koja se češće javljaju kod dece i adolescenata (uzrasta od 10 do 17 godina) nego kod odraslih ili ona koja nisu primećena kod odraslih.

Tabela 2: Neželjene reakcije kod dece i adolescenata povezane sa terapijom kvetiapinom koje se javljaju sa većom učestalošću kod odraslih ili nisu uočena kod odraslih

Učestalost neželjenih dejstava je klasifikovana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $<1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $<1/100$), retko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), veoma retko ($<1/ 10000$).	
Endokrini poremećaji	
Veoma često:	Povećanje koncentracije prolaktina ¹
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma često:	Povećan apetit
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često:	Ekstrapiramidalni simptomi ^{3,4}
Često:	Sinkopa
Vaskularni poremećaji	
Veoma često:	Povišen krvni pritisak ²
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Često:	Rinitis
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često:	Povraćanje
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često:	Iritabilnost ³

¹ Vrednosti prolaktina (pacijenti mlađi od 18 godina): dečaci: > 20 mikrograma/L (> 869,56 pikomola/L); devojčice: > 26 mikrograma/L (> 1130,428 pikomola /L), u bilo koje doba. 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“) ili povećanje > 20 mmHg za sistolni ili > 10 mmHg za dijastolni krvni pritisak u bilo koje vreme, u dve kratkotrajne (3-6 nedelja) placebo kontrolisane studije sprovedene na deci i adolscencima.

³ Napomena: Učestalost je konzistentna sa onom kod odraslih, ali može biti povezana sa drugim kliničkim implikacijama kod dece i adolescenata u odnosu na odrasle.

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, zabeleženi simptomi i znakovi rezultat su predoziranja kvetiapiinom i bili su rezultat pojačanja poznatih farmakoloških efekata kvetiapina: pospanost, sedacija, tahikardija, hipotenzija i antiholinergički efekti. Predoziranje može dovesti do produženja QT intervala, konvulzivnih napada, stanja *status epilepticus*, rabdomiolize, respiratorne depresije, retencije urina, konfuzije, delirijuma i/ili agitacije, kome i smrti. Pacijenti sa prethodno postojećom teškom kardiovaskularnom bolešću mogu imati povećan rizik od predoziranja (videti odeljak 4.4, Ortostatska hipotenzija).

Terapija

Ne postoji specifičan antidot u slučaju predoziranja kvetiapiinom. U slučaju teške intoksikacije, potrebno je razmotriti mogućnost uzimanja više vrsta lekova, takođe se preporučuju mere intenzivnog lečenja, uključujući uspostavljanje i održavanje prohodnosti disajnih puteva, adekvatnu oksigenaciju i ventilaciju, praćenje i podršku funkcije kardiovaskularnog sistema.

Na temelju objavljene literature, 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 potencijalno mogućeg negativnog efekta fizostigmina na srčanu provodljivost. Fizostigmin se može primeniti ako ne postoje EKG aberacije. Fizostigmin ne treba primenjivati u slučaju disritmija, bilo kojeg stepena srčanog bloka ili proširenja QRS-intervalu.

S obzirom da prevencija apsorpcije u predoziranju nije istražena, lavaža gastrointestinalnog trakta indikovana je kod teške intoksikacije i treba je uraditi unutar jednog sata od predoziranja. Treba razmotriti i mogućnost primene aktivnog uglja.

U slučaju predoziranja kvetiapiinom uporna hipotenzija treba da bude tretirana adekvatnim merama kao što su intravenska nadoknada tečnosti i/ili simpatomimetički lekovi (epinefrin i dopamin treba izbegavati s obzirom da beta stimulacija može da pogorša hipotenziju izazvanu kvetiapiin-indukovanom alfa blokadom). Neophodno je neprekidno praćenje i nadzor pacijenta do potpunog oporavka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici; diazepini, oksazepini i tiazepini

ATC šifra: N05AH04

Mehanizam dejstva

Kvetiapin spada u grupu atipičnih antipsihotika. Kvetiapin i njegov aktivni metabolit u plazmi ljudi, norkvetiapin, deluju na veliki broj neurotransmiterskih receptora. Kvetiapin i norkvetiapin imaju afinitet za serotoninske (5-HT₂) i dopaminske receptore D₁ i D₂ u mozgu. Smatra se da ova kombinacija receptorskog antagonizma sa velikom selektivnošću za 5-HT₂ u odnosu na D₂ receptore doprinosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i malom ekstrapiramidnom neželjenom dejstvu (EPS) kvetiapina u poređenju sa tipičnim antipsihoticima. Kvetiapin i norkvetiapin nemaju značajan afinitet za benzodiazepinske receptore, ali imaju veliki afinitet za histaminske i alfa-1 adrenergičke receptore i umeren afinitet za adrenergičke alfa-2 receptore. Kvetiapin nema značajniji afinitet za muskarinske receptore, dok norkvetiapin ima umeren do veliki afinitet za nekoliko muskarinskih receptora, što može objasniti anti-holinergičke (muskarinske) efekte. Inhibicija norepinefrinskog transporta i parcijalni agonizam na 5HT1A receptorima od strane norkvetiapina mogu doprineti terapijskoj efikasnosti kvetiapina kao antidepresiva.

Farmakodinamsko dejstvo

Kvetiapin je pokazao antipsihotičku aktivnost na različitim sprovedenim testovima kao što je uslovno izbegavanje. Takođe on blokira aktivnost dopaminskih agonista, što se može utvrditi bilo elektrofiziološki ili promenama u ponašanju I tako podiže koncentraciju metabolite dopamine, kao neurohemijski indeks blokade D₂ receptora.

Rezultat prekliničkih ispitivanja u cilju predviđanja podložnosti ekstrapiramidnim neželjenim dejstvima otkrili su da kvetiapin ima atipičan profil i nije kao standardni antipsihotici. Kvetiapin ne dovodi do dopaminske D₂ receptorske supersenzitivnosti po hroničnoj upotrebi. Kvetiapin dovodi do samo blage katalepsije pri efektivnim dozama blokatora D₂ dopaminskih receptora.

Kvetiapin pokazuje selektivnost za limbički sistem, izazivajući depolarizacionu blokadu mezolimbickih neurona, ali ne i nigrostrijatnih neurona, koji sadrže dopamin, nakon hronične primene. Kvetiapin pokazuje minimalnu sklonost za distoniju kod obe grupe *Cebus* majmuna, koji sui ili prethodno senzitivisani haloperidolom i onih koji ranije nisu primali bilo kakve lekove, nakon akutne i hronične primene (videti odeljak 4.8).

Klinička efikasnost

Shizofrenija

Rezultati tri placebo kontrolisane kliničke studije kod pacijenata sa shizofrenijom, u kojima su korišćene različite doze kvetiapina, nisu pokazale razliku između kvetiapina i placeba u odnosu na učestalost pojave ekstrapiramidalnih neželjenih dejstava ili istovremenu primenu antiholinergičkih lekova.

Placebom kontrolisana studija u kojoj su ispitivane fiksne doze kvetiapina u rasponu od 75 do 750 mg/dan nije pokazala povećanje učestalosti EPS ili istovremenu primenu antiholinergičkih lekova.

Dugoročna efikasnost kvetiapina, u prevenciji relapsa shizofrenije, nije potvrđena u slepim kliničkim studijama. U otvorenim ispitivanjima na pacijentima obolelim od shizofrenije, kvetiapin je bio efikasan u održavanju kliničkog poboljšanja tokom kontinuirane primene kod pacijenata koji su reagovali pri inicijalnoj terapiji, što može nagovestiti određenu dugoročnu efikasnost.

Bipolarni poremećaj

U četiri placebo kontrolisane kliničke istraživanja, ispitivane su doze kvetiapina do najviše 800 mg dnevno u lečenju umerenih do teških maničnih epizoda od kojih je u dva ispitivanja kao monoterapiju primenjivala kvetiapin, a u ostala dva kao dodatna terapija uz litijum ili seminatrijum-valproat (divalproeks). U ispitivanim

grupama nije utvrđena razlika između kvetiapina i placeba u odnosu na učestalost pojave ekstrapiramidalnih neželjenih dejstava ili istovremenu primenu antiholinergičkih lekova.

U terapiji umerenih do maničnih epizoda, kvetiapin je pokazao superiornu efikasnost u poređenju sa placeboom u smanjenju maničnih simptoma u 3. i 12. nedelji, u dve studije, kao monoterapija. Nema podataka iz dugoročnih studija koje bi pokazale efikasnost kvetiapina u prevenciji sledećih maničnih ili depresivnih epizoda. Podaci za kvetiapin u kombinaciji sa (seminatrijum-valproat) divalproex ili litijumom u akutnoj umerenoj do teškoj maničnoj epizodi u 3. i 6. nedelji su ograničeni. Ipak, kombinovana terapija se dobro podnosila. Podaci pokazuju dodatni efekat posle 3 nedelje. Druga studija nije pokazala dodatni efekat posle 6 nedelja.

Prosečna srednja doza kvetiapina primenjena poslednje nedelje kod ispitanika koji su reagovali na terapiju je bila približno oko 600 mg dnevno i oko približno 85% ovih ispitanika koji su odgovorili na terapiju primalo je doze između 400 mg do 800 mg dnevno.

U četiri kliničke studije u trajanju od 8 nedelja, kod ispitanika s umerenim do teškim depresivnim epizodama u bipolarnim poremećajima tip I i tip II, lečenih kvetiapinom 300 mg i 600 mg pokazano je signifikantno poboljšanje u odnosu na placebo u odnosu na relevantne mere ishoda: srednje poboljšanje MADRS skora i odgovor koji se definiše kao minimum 50% poboljšanje u ukupnom MADRS skoru, u odnosu na vrednosti pre primene terapije. Nije bilo razlike u magnitudi efekta kod ispitanika koji su primali dozu od 300 mg i onih koji su primali dozu od 600 mg.

U fazi nastavka u dvema od ovih studija, pokazano je da je dugoročna terapija ispitanika koji su odgovorili na kvetiapin 300 mg i 600 mg bila efikasna u poređenju sa placeboom u odnosu na simptome depresije, ali ne i na simptome manije.

U dvema studijama za prevenciju relapsa koje su evaluirale kvetiapin u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja, kod pacijenata sa epizodama maničnog, depresivnog ili mešovitog raspoloženja, kombinacija sa kvetiapinom je bila superiorna u odnosu na monoterapiju stabilizatorima raspoloženja u produženju vremena do relapsa bilo kog raspoloženja (maničnog, mešovitog, depresivnog). Kvetiapin je primenjivan dva puta dnevno, ukupno 400 mg do 800 mg dnevno, kao kombinovana terapija sa litijumom ili valproatom.

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

U jednoj dugotrajnoj kliničkoj studiji (u trajanju do 2 godine, sa prosečnom primenom kvetiapina tokom 191 dan) kvetiapin se pokazao superiornim u odnosu na placebo u prevenciji ponovne pojave maničnih, depresivnih ili mešovitih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem tipa I. U ovoj studiji broj ispitanika kod kojih je došlo do rekurencije epizode poremećaja raspoloženja iznosio je 91 (22,5%) u grupi koja je dobijala kvetiapin, 208 (51,5%) u placebo grupi i 95 (26,1%) u grupi koja je lečena litijumom.

Kod pacijenata koji su odgovorili na kvetiapin, kada se porede kontinuirana terapija kvetiapinom sa terapijom u kojoj se prelazi na litijum, rezultati pokazuju da prelazak na terapiju litijumom verovatno nije povezan sa produžetkom vremena do relapsa događaja vezanih za raspoloženje.

Klinička ispitivanja su pokazala da je kvetiapin efikasan kod shizofrenije i manije kada se primenjuje dva puta dnevno, iako je farmakokinetika kvetiapina takva da je poluvremevreme eliminacije aproksimativno 7 sati. Ovo je dalje podržano podacima sa pozitronske emisije tomografije (PET) kojom je identifikovano da za kvetiapin ostaje vezan za 5HT₂- i D₂- receptore u trajanju do 12 sati. Bezbednost i efikasnost doza većih od 800 mg dnevno nije procenjivana.

Bezbednost u kliničkim studijama

U kratkotrajnim placebo kontrolisanim kliničkim istraživanjima kod ispitanika sa shizofrenijom i bipolarnom manijom, ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je slična placebo (shizofrenija: 7,8% kvetiapin i 8,0% placebo; bipolarna manija: 11,2% za kvetiapin i 11,4% za placebo). U kratkoročnim, placebo kontrolisanim

kliničkim ispitivanjima bipolarne depresije uočena je veća stopa ekstrapiramidalnih simptoma kod pacijenata lečenih kvetiapiinom u odnosu na one tretirane placebom. U kratkoročnim kliničkim istraživanjima, kontrolisanim placebom, sa bipolarnom depresijom ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je 8,9% za kvetiapiin, u poređenju sa 3,8% kod placeba. U kratkotrajnom placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju monoterapije kod velikog depresivnog poremećaja, ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma je bila 5,4% za kvetiapiin i 3,2% za placebo. U kratkotrajnom placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju monoterapije kod starijih pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem, ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma je bila 9,0% za kvetiapiin i 2,3% za placebo. I kod bipolarne depresije i kod velikog depresivnog poremećaja, incidenca individualnih neželjenih reakcija (akatzija, ekstrapiramidalni poremećaji, tremor, diskinezija, distonija, nemir, nekontrolisane mišićne kontrakcije, psihomotorna hiperaktivnost i ukočenost mišića) nisu prelazili 4% u bilo kojoj ispitivanoj grupi.

U kratkoročnim, placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa fiksnim dozama (50 mg/dan do 800 mg/dan), trajanja 3 do 8 nedelja, prosečno povećanje telesne mase za pacijente lečene kvetiapiinom bilo je od 0,8 kg pri dozi od 50 mg/dan do 1,4 kg pri dozi od 600 mg/dan (sa manjim porastom telesne mase pri dozi od 800 mg/dan) u odnosu na povećanje od 0,2 kg kod pacijenta tretiranih placebom. Procenat pacijenata lečenih kvetiapiinom koji su dobili $\geq 7\%$ telesne mase, bio je u rangu od 5,3%, pri dozi od 50 mg/dan, do 15,5%, pri dozi od 400 mg/dan (sa manjim porastom telesne mase pri dozama od 600 mg i 800 mg/dan), u odnosu na 3,7% pacijenata koji su bili lečeni placebom, a dobili su takođe $\geq 7\%$ telesne mase.

Šestonedeljna, randomizovana studija primene leka kvetiapiin u kombinaciji sa litijumom u poređenju sa kombinacijom kvetiapiina plus placebo kod odraslih pacijenata sa akutnom manijom, utvrđeno je da kombinovanje leka kvetiapiin sa litijumom dovodi do više neželjenih događaja (63% u odnosu na 48% u kombinaciji kvetiapiina sa placebom). Bezbednosni rezultati su pokazali veću incidencu ekstrapiramidnih simptoma što je prijavljeno kod 16,8% pacijenata u grupi sa dodatkom litijuma i 6,6% u grupi koja je primala placebo, od kojih se većina manifestovala kao tremor, prijavljen kod 15,6% pacijenata u grupi sa dodatkom litijuma i 4,9% u grupi koja je primala placebo.

Incidencija somnolencije bila je veća u grupi koja je uzimala kvetiapiin sa litijumom (12,7%) u poređenju sa grupom koja je uzimala kvetiapiin i placebo (5,5%). Pored toga, veći procenat ispitanika iz grupe koja je primala kvetiapiin i litijum (8,0%) dobio je na telesnoj masi ($\geq 7\%$) na kraju terapije u odnosu na grupu kvetiapiin plus placebo (4,7%).

Dugoročnije studije, koje su ispitivale prevenciju relapsa, imale su otvoreni period (u proseku od 4 do 36 nedelja) tokom kojeg su ispitanici tretirani kvetiapiinom, a zatim je sledio period randomizovanog povlačenja, tokom kog su ispitanici randomizovani u grupe sa kvetiapiinom ili placebom. Za pacijente randomizovane u grupu sa kvetiapiinom, prosečno povećanje telesne mase, tokom otvorenog perioda, bilo je 2,56 kg, a do 48 nedelje randomizovanog perioda, prosečno povećanje telesne mase je iznosilo 3,22 kg, u odnosu na početne vrednosti telesne mase tokom otvorenog perioda. Za pacijente koji su randomizovani u grupu sa placebom, prosečno povećanje telesne mase, tokom otvorenog perioda, iznosilo je 2,39 kg, a do 48 nedelje randomizovanog perioda, prosečno povećanje telesne mase je bilo 0,89 kg, u odnosu na početne vrednosti telesne mase tokom otvorenog perioda.

U placebo kontrolisanim studijama kod starijih pacijenata sa psihozama udruženim sa demencijom, incidenca cerebrovaskularnih neželjenih događaja na 100 pacijent godina nije bila veća u grupi pacijenata tretiranih kvetiapiinom, u odnosu na grupu pacijenata tretiranih placebom.

U svim kratkoročnim, placebo kontrolisanim istraživanjima monoterapije kod pacijenata sa početnim brojem neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$, incidenca najmanje jedne pojave broja neutrofila $< 1,5 \times 10^9/L$ bila je 1,9% kod pacijenata koji su lečeni kvetiapiinom, u poređenju sa 1,3% kod pacijenta koji su primali placebo. Incidenca promene broja neutrofila na $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ bila je ista (0,2%) kod pacijenata lečenih kvetiapiinom kao i kod pacijenta koji su primali placebo. U svim kliničkim istraživanjima (kontrolisana placebo, otvorena, komparativna) kod pacijenata sa početnim brojem neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$, incidenca najmanje jedne pojave broja neutrofila $< 1,5 \times 10^9/L$ bila je 2,9%, a za broj neutrofila $< 0,5 \times 10^9/L$ bila je 0,21%, kod ispitanika na terapiji kvetiapiinom.

Terapija kvetiapiinom bila je povezana sa dozno-zavisnim smanjenjem koncentracije tiroidnih hormona. Incidenca promene u vrednostima TSH je bila 3,2% za kvetiapiin prema 2,7% za placebo. Incidenca recipročnih, klinički potencijalno značajnih promena u kombinaciji T_3 i T_4 , i TSH u ovim studijama bila je retka, a primećene promene u koncentraciji tiroidnih hormona nisu dovedene u vezu sa kliničkim simptomima

hipotireoidizma.

Smanjenje vrednosti ukupnog I slobodnog T₄ hormona bilo je maksimalno u prvih 6 nedelja od početka terapije kvetiapiinom, i nije došlo do njihove dalje redukcije tokom dugotrajne terapije. U odprilike 2/3 svih slučajeva, obustava terapije kvetiapiinom došlo je do vraćanja vrednosti ukupnog i slobodnog T₄, hormona na početne vrednosti bez obzira na dužinu prethodnog trajanja tretmana kvetiapiinom

Katarakta/zamućenje sočiva

U kliničkoj studiji procenjivan je katarogeni potencijal kvetiapina (200-800 mg/dan) u odnosu na risperidon (2-8 mg) kod ispitanika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajima. Procenat ispitanika sa povećanim stepenom замуćenja sočiva nije bio veći u grupu koja je primala kvetiapin (4%) u odnosu na risperidon (10%), pri čemu su pacijenti primali lek najmanje 21 mesec.

Pedijatrijska populacija

Klinička efikasnost

Efikasnost i bezbednost primene kvetiapina u lečenju manije, ispitivana je u placebo kontrolisanoj studiji, u trajanju od tri nedelje (n=284 ispitanika iz SAD, uzrasta od 10 do 17 godina). Oko 45% populacije ispitanika dodatno je imalo i dijagnozu poremećaja pažnje s hiperaktivnošću (ADHD). U drugoj placebo-kontrolisanoj studiji, u trajanju od 6 nedelja, kvetiapin je ispitivan u terapiji shizofrenije (n=222 ispitanika uzrasta od 13 do 17 godina). U obe studije isključeni su ispitanici za koje je poznato da ne reaguju na lek kvetiapin. Terapija lekom kvetiapin je započeta dozom od 50mg/dan koja je drugog dana povećana na 100 mg/dan; zatim je je doza titrirana do ciljne doze za terapiju manije 400-600 mg/dan; shizofrenija 400-800 mg/dan koristeći količine od 100 mg/dan primenjivane dva do tri puta na dan.

U studiji terapije manije, razlika u srednjoj vrednosti promene LS od osnovne vrednosti u YMRS ukupnom rezultatu (aktivan minus placebo) iznosila je -5,21 za kvetiapin u dozi od 400 mg/dan i -6,56 za one koji su primali kvetiapin u dozi od 600 mg/dan. Poboljšanje $\geq 50\%$ prema YMRS skali zabeleženo je kod 64% lečenih sa 400 mg/dan i 58% onih koji su primali 600 mg/dan kvetiapina, i 37% u placebo grupi.

U studiji lečenja shizofrenije razlika u srednjoj vrednosti promene LS od početne vrednosti u PANSS ukupnom rezultatu (skala za ocenjivanje pozitivnih i negativnih simptoma), aktivan minus placebo, iznosila je -8,16 za pacijente lečene dozom od 400 mg/dan i -9,29 za one lečene dozom od 800 mg/dan kvetiapina. Ni najmanja (400 mg/dan) ni najveća doza (800 mg/dan) kvetiapina nisu pokazale superiorniji efekat u odnosu na placebo u odnosu na procenat pacijenata koji su odgovorili na terapiju, mereno kao $\geq 30\%$ smanjenje od osnovne vrednosti izmerene prema PANSS skali. Slabiji odgovor na terapiju velikim dozama kvetiapina uočen je kod terapije manije i shizofrenije.

U trećoj kratkotrajnoj placebo kontrolisanoj studiji monoterapije kvetiapiinom kod dece i adolescenata uzrasta od 10 do 17 godina sa bipolarnom depresijom, nije dokazana efikasnost.

Podaci o održavanju delovanja ili ponavljanoj primeni ne postoje za ovu uzrasnu grupu.

Klinička bezbednost

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

Dugotrajna bezbednost

U otvorenom akutnom produženom ispitivanju (380 pacijenata), u trajanju od 26 nedelja, sprovedenih sa lekom kvetiapin u fleksibilnim dozama, dobijeni su dodatni podaci o bezbednosti ovog leka kod pedijatrijskih pacijenata. Povećanje krvnog pritiska prijavljeno je kod dece i adolescenata a povećan apetit ekstrapirimidalni simptomi i povećanje koncentracije prolaktina u serumu primećeni su sa većom frekvencijom kod dece i adolescenata u odnosu na odrasle (videti odeljake 4.4 i 4.8). Što se tiče povećanja telesne mase, posle prilagođavanja potrebnog zbog normalnog rasta tokom dužeg vremenskog perioda, povećanje od najmanje 0,5 standardne devijacije u indeksu telesne mase (BMI), u odnosu na početne vrednosti, uzeto je kao mera klinički značajne promene: 18,3% pacijnata lečenih kvetiapinom najmanje 26 nedelja ispunilo je ovaj kriterijum.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Kvetiapin se dobro resorbuje i ekstenzivno metaboliše nakon oralne primene. Uzimanje hrane ne utiče u značajnoj meri na bioraspoloživost kvetiapina. Maksimalna molarna koncentracija u stanju ravnoteže, aktivnog metabolita norkvetiapina, je 35% od one koja je zabeležena za kvetiapin.

Farmakokinetika kvetiapina i norkvetiapina je linearna unutar odobrenog raspona doziranja.

Distribucija

Kvetiapin se približno 83% vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija

Kvetiapin se ekstenzivno metaboliše u jetri, sa početnim jedinjenjem koje učestvuje sa manje od 5% u nepromenjenom obliku u materijalu koji je bio povezan sa lekom iz urina ili fecesa, nakon primene radioizotopski obeleženog kvetiapina. Istraživanjima *in vitro* utvrđeno je da je CYP3A glavni enzim koji je odgovoran za metabolizam kvetiapina, u kome posreduje citohrom P450. Norkvetiapin se prvenstveno formira i eliminiše putem CYP3A4.

Približno 73% radioaktivno obeleženog leka iuluči se urinom a 21% u fecesom.

Kvetiapin i nekoliko njegovih metabolita (uključujući norkvetiapin) pokazali su se slabim inhibitorima aktivnosti humanog citohroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 u *in vitro* uslovima. *In vitro* inhibicija CYP se beleži samo pri koncentracijama koje su približno 5 do 50 puta veće od onih koje se beleže u doznom rasponu od 300 do 800 mg/dnevno kod ljudi. Na osnovu ovih rezultata dobijenih *in vitro*, malo je verovatno da će istovremena primena kvetiapina sa drugim lekovima dovesti do klinički značajne inhibicije metabolizma drugog leka putem citohroma P450. Ispitivanja na životinjama ukazuju na to da kvetiapin može da indukuje enzime citohroma P450. Međutim, u specifičnim ispitivanjima interakcija kod psihotičnih ispitanika nije utvrđena pojačana aktivnost citohroma P450 nakon primene kvetiapina.

Eliminacija

Poluvremena eliminacije kvetiapina iznosi 7 sati, a norkvetiapina 12 sati. Prosečna molarna frakcija slobodnog kvetiapina i aktivni metabolit u humanoj plazmi, norkvetiapina, se izlučuje urinom u količini od <5%.

Posebne populacije

Pol

Kinetika kvetiapina se ne razlikuje između 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 i 65 godina.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Srednja vrednost klirensa kvetiapina iz plazme bila je smanjena za približno 25% kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min/1,73m²), ali individualne vrednosti klirensa nalaze se unutar opsega normalnih vrednosti.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Srednja vrednost klirensa kvetiapina iz plazme smanjena je za približno 25% kod ispitanika za koje zna da imaju oštećenje funkcije jetre (stabilna ciroza jetre izazvana alkoholom). Pošto se kvetiapin ekstenzivno metaboliše u jetri, očekuju se povećane koncentracije u plazmi kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Možda će kod ovih pacijenata biti neophodno 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 postigli stanje dinamičke ravnoteže terapijom od 400 mg kvetiapina dva puta dnevno. U stanju dinamičke ravnoteže koncentracija osnovnog jedinjenja u plazmi, kvetiapina, kod dece i adolescenata (uzrasta od 10 do 17 godina) bila je uopšteno slična kao kod odraslih, mada je C_{max} kod dece bila na gornjoj granici opsega zabeleženog kod odraslih. Za aktivni metabolit norkvetiapin vrednosti PIK i C_{max} bile su približno veće 62% kod dece (uzrasta 10 do 12 godina), i za približno 28% kod adolescenata (uzrasta od 13 do 17 godina) i C_{max} je bila veća za približno 49% kod dece (uzrasta 10 do 12 godina) i za približno 14% kod adolescenata (uzrasta 13 do 17 godina) u poređenju sa odraslima.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nije bilo dokaza o genotoksičnosti u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima genotoksičnosti. Kod laboratorijskih životinja pri klinički relevantnom stepenu izloženosti zabeležene su sledeće devijacije, koje još uvek nisu potvrđene u dugoročnim kliničkim istraživanjima:

Kod pacova, zabeleženo je taloženje pigmenata u tireoidnoj žlezdi; kod *cinomolgus* majmuna hipertrofija tireoidnih folikularnih ćelija, smanjenje vrednosti T₃ u plazmi, smanjene koncentracije hemoglobina i smanjenje broja eritrocita i leukocita; kod pasa zamućenje sočiva i katarakta (za kataraktu/zamućenje sočiva (videti odeljak 5.1)).

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

U studijama ispitivanja uticaja leka na fertilitet, kod pacova, uočeni su: marginalno smanjenje plodnosti mužjaka i pseudotrudnoće, produžen period diestrusa, produženje prekoitalnog intervala i smanjenje učestalosti trudnoća. Ovi efekti su povezani sa povećanjem koncentracije prolaktina i nisu direktno relevantni za ljude zbog razlika u hormonskoj kontroli reprodukcije među vrstama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pentiax, 25 mg, film tablete:

Jezgro film tablete:

Povidon K30;

Celuloza, mikrokristalna, tip 101;

Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;

Natrijum-skrobglikolat (tip C);

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

Opadry II Pink 33G34413, sastav:

Hipromeloza 6cP;

Titan-dioksid;

Laktoza, monohidrat;

Makrogol 3350;

Triacetin;

Gvožđe-oksid, žuti;

Gvožđe-oksid, crveni.

Pentiax, 100 mg, film tablete:

Jezgro film tablete:

Povidon K30;

Celuloza, mikrokristalna, tip 101;

Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;

Natrijum-skrobglikolat (tip C);

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

Opadry II Yellow 33G32578, sastav:

Hipromeloza 6cP;

Titan-dioksid;

Laktoza, monohidrat;

Makrogol 3350;

Triacetin;

Gvožđe-oksid, žuti.

Pentiax, 200 mg, film tablete:

Jezgro film tablete:

Povidon K30;

Celuloza, mikrokristalna, tip 101;

Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;

Natrijum-skrobglikolat (tip C);

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete:

Opadry II White 33G28523, sastav:

Hipromeloza 6cP;

Titan-dioksid;

Laktoza, monohidrat;

Makrogol 3350;

Triacetin.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/AL) sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 60 film tableta) i Upustvo 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

GOODWILL PHARMA D.O.O. SUBOTICA,
Matije Gubca 14, Subotica

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

Pentiax, film tablete, 60 x (25 mg): 515-01-05017-19-001

Pentiax, film tablete, 60 x (100 mg): 515-01-05018-19-001

Pentiax, film tablete, 60 x (200 mg): 515-01-05019-19-001

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

Datum prve dozvole: 04.01.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2022.