SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ
Actawell® XR, 50 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Δ
Actawell® XR, 200 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Δ
Actawell® XR, 300 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Δ
Actawell® XR, 400 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: kvetiapin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

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

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Actawell XR, 50 mg: braon, bikonveksne, duguljaste film tablete sa utisnutim "Q 50" sa jedne strane.
Actawell XR, 200 mg: žute, bikonveksne, duguljaste film tablete sa utisnutim "Q 200" sa jedne strane.
Actawell XR, 300 mg: svetlo žute, bikonveksne, duguljaste film tablete sa utisnutim "Q 300" sa jedne strane.
Actawell XR, 400 mg: bele, bikonveksne, duguljaste film tablete sa utisnutim "Q 400" sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Actawell XR je indikovan kod odraslih za:
- lečenje shizofrenije;
- lečenje bipolarnog poremećaja:
  - za lečenje umerenih do teških maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja;
  - za lečenje velike depresivne epizode kod bipolarnog poremećaja;
  - za sprečavanje ponovne pojave maničnih ili depresivnih epizoda kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem, kod pacijenata koji su prethodno odgovorili na lečenje kvetiapinom;

- 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 Actawell XR (videti odeljak 4.4).

4.2. Doziranje i način primene

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

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

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

Za prevenciju ponovne pojave epizoda bolesti kod bipolarnog poremećaja
Za prevenciju ponovne pojave maničnih, mešovitih ili depresivnih epizoda kod bipolarnog poremećaja, kod pacijenata kod kojih postoji odgovor na lek Actawell XR tokom akutne terapije bipolarnog poremećaja, potrebno je nastaviti terapiju u istoj dozi koja se uzima pred spavanje. Doza leka Actawell XR se može prilagoditi u rasponu od 300 mg do 800 mg dnevno, u zavisnosti od kliničkog odgovora i podnošljivosti kod svakog pojedinačnog pacijenata. Važno je koristiti najnižu efektivnu dozu leka u terapiji održavanja.

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

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

Stariji pacijenti
Kao i pri upotrebi drugih antipsihotika i antidepresiva, starijim pacijentima lek Actawell XR treba davati oprezno, posebno u početnom periodu uvođenja leka u terapiju. Brzina titriranja doze leka Actawell XR će možda morati da bude sporija, a dnevna terapijska doza manja od one koja se upotrebljava kod mlađih pacijenata. Srednja vrednost klirensa kvetiapina iz plazme kod starijih pacijenata smanjena je za 30-50% u

poređenju sa mlađim pacijentima. Kod starijih pacijenata terapiju treba započeti dozom od 50 mg/dan. Doza se može povećavati za po 50 mg/dan do postizanja efektivne doze, u zavisnosti od kliničkog odgovora i podnošljivosti kod svakog pojedinačnog pacijenta.

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

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

Pedijatrijska populacija
Lek Actawell XR se ne preporučuje za upotrebu kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, zbog nedostatka podataka koji bi podržali upotrebu u ovoj starosnoj grupi. Dostupni podaci iz placebom kontrolisanih kliničkih studija su prikazani u odeljcima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Oštećenje funkcije bubrega
Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije jetre
Kvetiapin se u velikoj meri metaboliše u jetri. Zbog toga lek Actawell XR treba koristiti sa oprezom kod pacijenata za koje se zna da imaju oštećenje funkcije jetre, naročito tokom početnog perioda terapije. Kod pacijenata za koje se zna da imaju oštećenje funkcije jetre, terapija se mora započeti dozom od 50 mg dnevno. Doza se zatim može povećavati za po 50 mg/dan do postizanja efektivne doze, u zavisnosti od kliničkog odgovora i podnošljivosti kod svakog pojedinačnog pacijenta.

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

Tableta sa produženim oslobađanjem zadržava svoj oblik tokom čitave digestije oslobađajući aktivnu supstancu i eliminiše se fecesom nepromenjena.

4.3. Kontraindikacije

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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

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

Pedijatrijska populacija

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

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

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

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

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

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

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

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

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

U kratkotrajnim placebom kontrolisanim kliničkim studijama kod pacijenata sa velikim depresivnim epizodama kod bipolarnog poremećaja primećen je povećan rizik od događaja povezanih sa suicidom kod mlađih odraslih pacijenata (mlađi od 25 godina) koji su lečeni kvetiapinom u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (3,0% u odnosu na 0%). U kliničkim studijama pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem (MDD) incidenca događaja povezanih sa suicidom kod mladih, odraslih pacijenata (mlađih od 25 godina) bila je 2,1% (3/144) za kvetiapin i 1,3% (1/75) za placebo. Populaciona retrospektivna studija kvetiapina u terapiji pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem pokazala je postojanje povećanog rizika od samopovređivanja i suicida kod pacijenata starosti 25 do 64 godine koji nemaju u anamnezi samopovređivanje tokom uzimanja kvetiapina sa drugim antidepresivima.

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

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

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

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

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

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

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

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

Konvulzije
U kontrolisanim kliničkim studijama nije uočena razlika u učestalosti konvulzija kod pacijenata koji su uzimali kvetiapin i kod onih koji su primali placebo. Nema raspoloživih podataka o učestalosti javljanja konvulzija kod pacijenata sa konvulzijama u anamnezi. Kao i kod drugih antipsihotika, potreban je oprez u lečenju pacijenata kod kojih su se ranije javljale konvulzije (videti odeljak 4.8).

Neuroleptični maligni sindrom
Neuroleptični maligni sindrom se može javiti kao posledica terapije antipsihoticima, uključujući i kvetiapin (videti odeljak 4.8). Klinički znaci uključuju hipertermiju, promenjen mentalni status, ukočenost mišića, nestabilnost autonomnog sistema i povećanu vrednost kreatin fosfokinaze. U takvim slučajevima terapiju kvetiapinom treba prekinuti i odmah primeniti odgovarajuće terapijske mere.

Serotoninski sindrom

Istovremena primena kvetiapina i drugih serotoninergičnih agenasa, kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) ili triciklični antidepresivi, može dovesti do serotoninskog sindroma, stanja koje potencijalno ugrožava život (videti odeljak 4.5).
Ukoliko je istovremeno lečenje drugim serotoninergičnim agensima klinički opravdano, savetuje se pažljivo praćenje pacijenta, naročito tokom uvođenja terapije i povećanja doze. Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromišićne poremećaje i/ili gastrointestinalne simptome.
Ako se posumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije, u zavisnosti od težine simptoma.

Teška neutropenija i agranulocitoza
U kliničkim studijama kvetiapina prijavljena je teška neutropenija (broj neutrofila < 0,5 x 10^9/l). U većini slučajeva se teška neutropenija javljala u toku nekoliko meseci od početka terapije kvetiapinom. Nije bilo vidljive povezanosti sa primenjenom dozom kvetiapina. Tokom postmarketinške primene, neki slučajevi su bili sa smrtnim ishodom. Mogući faktori rizika za pojavu neutropenije su postojeći manji broj belih krvnih ćelija (leukocita), kao i neutropenija izazvana lekovima u anamnezi pacijenata. Ipak, bilo je slučajeva pojave neutropenije kod pacijenata bez prethodno postojećih faktora rizika. Primena kvetiapina se mora prekinuti kod pacijenata kod kojih je broj neutrofila < 1,0 x 10^9/l. Pacijente treba pratiti kako bi se uočili znaci i simptomi infekcije i kontrolisati broj neutrofila (dok se ne dostigne broj od 1,5 x 10^9/l) (videti odeljak 5.1).

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

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

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

Interakcije
Videti i odeljak 4.5.

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

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

Hiperglikemija

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

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

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

Kardiomiopatija i miokarditis
U kliničkim studijama i tokom postmarketinškog perioda prijavljeni su kardiomiopatija i miokarditis (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata kod kojih se sumnja na kardiomiopatiju ili miokarditis potrebno je razmotriti prekid terapije kvetiapinom.

Ozbiljne kožne neželjene reakcije
Ozbiljne kožne neželjene reakcije (engl. *Severe cuatneous adverse reactions* (SCAR)) uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), multiformni eritem (engl. *Erythema multiforme* (EM)) i reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS)) koje mogu biti životno ugrožavajuće ili imati smrtni ishod prijavljivane su veoma retko pri primeni kvetiapina. SCAR često bivaju manifestovane jednim ili sa više sledećih simptoma: ekstenzivnim osipom na koži koji može biti praćen svrabom ili pustulozom, eksfolijativnim dermatitisom, povišenom telesnom temperaturom, limfadenopatijom i, moguće, eozinofilijom ili neutrofilijom. Većina ovih reakcija javila se u periodu od četiri nedelje od započinjanja terapije kvetiapinom, a neke DRESS reakcije javile su se u periodu do šest nedelja od započinjanja terapije. Ukoliko se jave znaci i simptomi koji ukazuju na ove ozbiljne neželjene reakcije, terapiju kvetiapinom treba odmah prekinuti i razmotriti uvođenje alternativne terapije.

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

Stariji pacijenti sa psihozom povezanom sa demencijom
Kvetiapin nije odobren za lečenje psihoze povezane sa demencijom.

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

U meta-analizi atipičnih antipsihotika, zabeležen je povećan rizik od smrti kod starijih pacijenata obolelih od psihoze povezane sa demencijom u poređenju sa kontrolnom grupom koja je uzimala placebo. U dve placebom kontrolisane studije kvetiapina u trajanju od 10 nedelja kod iste populacije pacijenata (n=710; prosečna starost: 83 godine, raspon: 56-99 godina), učestalost smrtnih ishoda u grupi pacijenata koji su uzimali kvetiapin iznosila je 5,5% u poređenju sa 3,2% u grupi koja je primala placebo. Uzroci smrti u ovim studijama bili su različiti i očekivani za datu populaciju pacijenata.

Stariji pacijenti sa Parkinsonovom bolešću (PD)/parkinsonizmom
Retrospektivna populaciona studija sprovedena kod pacijenata sa velikom depresijom 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 (videti odeljak 4.8) je zabeležena tokom terapije kvetiapinom. Kvetiapin treba oprezno primenjivati kod pacijenata kod kojih postoji rizik za razvoj aspiracione pneumonije.

Konstipacija i intestinalna opstrukcija
Konstipacija predstavlja faktor rizika za intestinalnu opstrukciju. Konstipacija i intestinalna opstrukcija prijavljene su kod primene kvetiapina (videti odeljak 4.8). Ovo uključuje i slučajeve sa smrtnim ishodom kod pacijenata koji su pod većim rizikom od intestinalne opstrukcije, uključujući one koji istovremeno primaju više lekova koji smanjuju intestinalni motilitet i/ili nisu prijavili simptome konstipacije. Pacijente sa intestinalnom opstrukcijom/ileusom treba zbrinjavati pažljivim praćenjem i hitnim lečenjem.

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

Pankreatitis
Pankreatitis je prijavljen i u kliničkim studijama i tokom postmarketinškog perioda. U izveštajima tokom postmarketinškog perioda, iako nisu svi slučajevi bili povezani sa faktorima rizika, mnogi pacijenti su imali faktore za koje se zna da su povezani sa pankreatitisom, kao što su povišene koncentracije triglicerida (videti odeljak 4.8), kamen u žuči i konzumiranje alkohola.

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

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

Pomoćne supstance
Natrijum
Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, tj. suštinski je „bez natrijum“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

Kvetiapin treba koristiti sa oprezom u kombinaciji sa serotonergičkim lekovima, kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i

norepinefrina (SNRI) ili triciklični antidepresivi, jer je povećan rizik od serotoninskog sindroma, potencijalno životno ugrožavajućeg stanja (videti odeljak 4.4).

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

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

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

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

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

Farmakokinetika kvetiapina nije se promenila nakon istovremene primene sa cimetidinom.

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

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

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

Nisu sprovedene zvanične studije interakcije sa često korišćenim kardiovaskularnim lekovima.

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

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

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

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

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

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

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

Tabela 1 Neželjena dejstva povezana sa terapijom kvetiapinom

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

Klasa sistema organa	**Veoma često**	**Često**	**Povremeno**	**Retko**	**Veoma retko**	**Nepoznato**
Poremećaji krvi i limfnog sistema	smanjena koncentracija hemoglobina[22]	leukopenija[1, 28], smanjen broj neutrofila, povećan broj eozinofila[27]	neutropenija[1], trombocitopenija, anemija, smanjen broj trombocita[13]	agranulocitoza[26]		
Poremećaji imunskog sistema			preosetljivost (uključujući alergijske kožne reakcije)		anafilaktička reakcija[5]	
Endokrini poremećaji		Hiperprolakti-nemija[15], smanjena koncentracija ukupnog T_4[24], smanjena koncentracija slobodnog T_4[24], smanjena koncentracija ukupnog T_3[24], povećanje koncentracije TSH[24]	smanjena koncentracija slobodnog T_3[24], hipotireoza[21]		poremećaj sekrecije antidiuretskog hormona	
Poremećaji metabolizma i ishrane	povećanje nivoa triglicerida u serumu[10, 30] povećanje nivoa ukupnog holesterola (prvenstveno LDL holesterola)[11, 30] smanjenje nivoa HDL holesterola[17, 30], povećanje telesne mase[8, 30]	pojačan apetit, povećane koncentracije glukoze u krvi do hiperglikemijskih nivoa[6, 30]	hiponatremija[19], dijabetes mellitus[1,5] egzacerbacija postojećeg dijabetes mellitusa	metabolički sindrom[29]		
Psihijatrijski poremećaji		neuobičajeni snovi i noćne more, suicidalne misli i suicidalno ponašanje[20]		somnambulizam i srodne reakcije poput govora u snu i poremećaja ishrane povezanog sa spavanjem		

Poremećaji nervnog sistema	vrtoglavica[4, 16,] somnolencija [2, 16,] glavobolja, ekstrapiramidalni simptomi[1, 21]	dizartrija	konvulzije[1], sindrom nemirnih nogu, tardivna diskinezija[1, 5,] sinkopa[4, 16] stanje konfuzije			
Kardiološki poremećaji		tahikardija[4,] palpitacije[23]	produženje QT intervala[1, 12, 18] bradikardija[32]			kardiomiopatija i miokarditis
Poremećaji oka		zamagljen vid				
Vaskularni poremećaji		ortostatska hipotenzija[4, 16]		venski tromboembolizam[1]		moždani udar[33]
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		dispneja[23]	rinitis			
Gastrointestinalni poremećaji	suva usta	konstipacija, dispepsija, povraćanje[25]	disfagija[7]	pankreatitis[1], intestinalna opstrukcija /ileus		
Hepatobilijarni poremećaji		povećanje vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) u serumu[3], povećanje vrednosti gama-GT[3]	povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze (AST) u serumu[3]	žutica[5], hepatitis		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					angioedem[5], *Stevens-Johnson*-ov sindrom[5]	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), kutani vaskulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva					rabdomioliza	

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			retencija urina			
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja						neonatalni sindrom obustave leka[31]
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			seksualna disfunkcija	prijapizam, galaktoreja, oticanje dojki, menstrualni poremećaj		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	simptomi obustave leka (prekida primene leka)[1, 9]	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		neuroleptični maligni sindrom[1], hipotermija		
Ispitivanja				povećane koncentracije kreatin fosfokinaze u krvi[14]		

1. Videti odeljak 4.4.
2. Do pojave somnolencije obično dolazi tokom prve dve nedelje uzimanja leka i ona generalno prolazi tokom dalje primene kvetiapina.
3. Asimptomatske povećane vrednosti (promena sa normalnih na >3x ULN u bilo kom momentu) serumskih transaminaza (ALT, AST) ili gama-GT zabeležene su kod nekih pacijenata koji su uzimali kvetiapin. Ta povećanja su obično reverzibilna tokom dalje terapije kvetiapinom.
4. Kao što je slučaj i sa drugim antipsihoticima koji blokiraju aktivnost alfa 1 adrenergičnih receptora, kvetiapin često može da izazove ortostatsku hipotenziju, udruženu sa vrtoglavicom, tahikardijom i kod nekih pacijenata sa sinkopom, posebno tokom perioda početne titracije doze leka (videti odeljak 4.4).
5. Izračunavanje učestalosti ovih neželjenih reakcija na lek je zasnovano samo na postmarketinškim podacima koji se odnose na formulaciju tableta kvetiapina sa trenutnim oslobađanjem.
6. Najmanje jednom izmerena koncentracija glukoze u krvi pre obroka ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l), ili najmanje jednom izmerena koncentracija glukoze u krvi nakon uzimanja obroka ≥ 200 mg /dl (≥ 11,1 mmol/l).
7. Povećanje stope disfagije izazvane kvetiapinom u odnosu na placebo je zabeleženo samo u kliničkim studijama u lečenju bipolarne depresije.
8. Zasnovano na povećanju telesne mase > 7% u odnosu na početnu vrednost. Pojavljuje se posebno u prvim nedeljama terapije kod odraslih.
9. Sledeći simptomi obustave su češće beleženi u akutnim placebom kontrolisanim kliničkim studijama monoterapije, u kojima su procenjivani simptomi nakon prekida primene leka: nesanica, mučnina, glavobolja, proliv, povraćanje, vrtoglavica i razdražljivost. Učestalost ovih reakcija se značajno smanjila nedelju dana nakon prekida terapije.
10. Najmanje jednom izmerena koncentracija triglicerida ≥ 200 mg/dl (≥ 2,258 mmol/l) (pacijenti ≥ 18 godina starosti) ili ≥ 150 mg/dl (≥ 1,694 mmol/l) (pacijenti < 18 godina starosti).
11. Najmanje jednom izmerena koncentracija holesterola ≥ 240 mg/dl (> 6,2064 mmol/l) (pacijenti ≥ 18 godina starosti) ili ≥ 200 mg/dl (≥ 5,172 mmol/l) (pacijenti < 18 godina starosti). Povećanje koncentracije LDL holesterola od ≥ 30 mg/dl (≥ 0,769 mmol/l) bilo je veoma često beleženo. Srednja vrednost promene među pacijentima koji su imali ovo povećanje je bila 41,7 mg/dl (≥ 1,07 mmol/l).
12. Videti tekst ispod.
13. Najmanje jednom izmerena vrednost trombocita ≤ 100 x 10^9/l.
14. Na osnovu izveštaja o neželjenim događajima iz kliničkih studija, povećanje koncentracije kreatin fosfokinaze u krvi nije udruženo sa neuroleptičkim malignim sindromom.
15. Koncentracija prolaktina (pacijenti > 18 godina) u bilo kom momentu: > 20µg/l (> 869,56 pmol/l) muškarci; > 30µg/l (> 1304,34 pmol/l) žene.
16. Može dovesti do padova.

17. HDL holesterol u bilo kom momentu: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) muškarci; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) žene.
18. Incidenca pacijenata koji imaju QT promenu od < 450 milisekundi do ≥ 450 milisekundi sa povećanjem od ≥ 30 milisekundi. U placebom kontrolisanim studijama sa kvetiapinom srednja vrednost promene i incidenca pacijenata koji imaju klinički značajnu promenu je slična između kvetiapina i placeba.
19. Najmanje jednom izmerena promena sa > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l.
20. Slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja su prijavljeni za vreme terapije kvetiapinom ili ubrzo nakon prestanka terapije (videti odeljke 4.4 i 5.1).
21. Videti odeljak 5.1.
22. Sniženje vrednosti hemoglobina na ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) za muškarce i na ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) za žene, najmanje jednom se javilo kod 11% pacijenata koji su uzimali kvetiapin u svim studijama uključujući i produžetke otvorenog tipa. Kod ovih pacijenata, srednja vrednost maksimalnog smanjenja hemoglobina u bilo kom momentu je bila -1,50 g/dl.
23. Ovi izveštaji su se često pojavljivali u prisustvu tahikardije, vrtoglavice, ortostatske hipotenzije, i/ili osnovne srčane/respiratorne bolesti.
24. Na osnovu promena sa normalnih početnih vrednosti na potencijalno klinički važne vrednosti u bilo kom momentu tokom primene leka u svim studijama. Promene u ukupnom T_4, slobodnom T_4, ukupnom T_3 i slobodnom T_3 su definisana kao < 0,8 x dozvoljena donja granica (LLN) (pikomol/l), a promena TSH je > 5 mIU/l u bilo kom momentu.
25. Zasnovano na povećanoj stopi povraćanja kod starijih pacijenata (≥ 65 godina).
26. Na osnovu promene vrednosti neutrofila sa >=1,5 x 10^9/l na početku terapije na < 0,5 x 10^9/l u bilo kom momentu za vreme terapije i na osnovu rezultata kod pacijenata sa teškom neutropenijom (< 0,5 x 10^9/l) i infekcijom tokom svih kliničkih studija kvetiapina (videti odeljak 4.4).
27. Zasnovano na promeni sa normalnih početnih vrednosti na potencijalno klinički značajne vrednosti u bilo kom momentu tokom primene leka u svim studijama. Promene vrednosti eozinofila su definisane kao > 1 x 10^9 ćelija/L u bilo kom momentu.
28. Zasnovano na promeni sa normalnih početnih vrednosti na potencijalno klinički značajne vrednosti u bilo kom momentu tokom primene leka u svim studijama. Promene leukocita su definisane kao ≤ 3 x 10^9 ćelija/l u bilo kom momentu.
29. Zasnovano na prijavama neželjenog događaja metaboličkog sindroma iz svih kliničkih studija sa kvetiapinom.
30. Kod nekih pacijenata, u kliničkim studijama primećena su pogoršanja više od jednog metaboličkog faktora – telesne mase, glukoze u krvi i lipida (videti odeljak 4.4).
31. Videti odeljak 4.6.
32. Može se javiti na početku ili ubrzo nakon početka terapije i biti praćena hipotenzijom i/ili sinkopom. Učestalost se zasniva na prijavama bradikardije i povezanih događaja u svim kliničkim studijama sa kvetiapinom.
33. Bazirano na jednoj retrospektivnoj ne-randomizovanoj epidemiološkoj studiji

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

Ozbiljne kožne neželjene reakcije (SCAR) uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS) , toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) prijavljene su u terapiji kvetiapinom.

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

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

Učestalost neželjenih dejstava klasifikovana je na sledeći način: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/ 1000 do < 1/100), retko (≥ 1/10 000 do < 1/1000) i veoma retko (< 1/10 000).

Klasa sistema 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. Koncentracije prolaktina (pacijenti < 18 godina starosti) u bilo kom trenutku: > 20 mikrograma/L (> 869,56 pikomol/l) muškarci; > 26 mikrograma/l (> 1130,428 pikomol/l) žene. Manje od 1% pacijenata je imalo povećanje koncentracije prolaktina > 100 mikroggrama/L.
2. Povećanje iznad klinički značajnih vrednosti (na osnovu kriterijuma „*National Institutes of Health criteria*") ili povećanju od > 20 mmHg za sistolni ili > 10 mmHg za dijastolni krvni pritisak u bilo kom trenutku u dve akutne (3-6 nedelja) placebom kontrolisane kliničke studije kod dece i adolescenata.
3. Napomena: Učestalost je u skladu sa onom koja je zabeležena kod odraslih, ali kod dece i adolescenata neželjena dejstva na lek mogu biti udružena sa drugačijim kliničkim implikacijama u poređenju sa odraslima.
4. Videti odeljak 5.1.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

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

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

Terapija predoziranja

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

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

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

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

Pacijente treba pažljivo i stalno pratiti sve do oporavka.

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

U slučaju predoziranja kvetiapinom sa produženim oslobađanjem registrovano je stvaranje želudačnog bezoara i preporučuje se primena odgovarajuće dijagnostičke metode snimanja kako bi se odredio dalji tok lečenja pacijenta. Rutinsko ispiranje želuca ne mora biti efikasno u otklanjanju bezoara usled gumaste, lepljive konzistencije mase.

Endoskopsko uklanjanje farmakobezoara je u nekim slučajevima dalo rezultate.

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, ulaze u interakciju sa širokim spektrom neurotransmiterskih receptora. Kvetiapin i norkvetiapin pokazuju afinitet za serotoninske ($5HT_2$) i dopaminske D_1 i D_2 receptore u mozgu. Smatra se da ova kombinacija receptorskog antagonizma sa visokom selektivnošću prema $5HT_2$ u odnosu na D_2 receptore doprinosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i slabijim ekstrapiramidalnim neželjenim dejstvima (EPS) kvetiapina u poređenju sa tipičnim antipsihoticima. Kvetiapin i norkvetiapin nemaju značajniji afinitet za benzodiazepinske receptore, ali pokazuju visok afinitet za histaminske i adrenergičke a_1 (α_1) receptore, umeren afinitet za adrenergičke alfa 2 (α_2) receptore. Kvetiapin takođe ima nizak ili nema afinitet za muskarinske receptore, dok norkvetiapin ima umeren do visok afinitet za nekoliko muskarinskih receptora, što može da pojasni antiholinergička (muskarinska) dejstva. Inhibicija norepinefrinskog transportera (NET) od strane norkvetiapina, kao i njegovo parcijalno agonističko dejstvo na $5HT_{1A}$ receptore može da doprinese terapijskoj efikasnosti kvetiapina kao antidepresiva.

Farmakodinamska dejstva

Kvetiapin se pokazao aktivan u testovima antipsihotične aktivnosti, kao što je uslovljeno izbegavanje. Takođe, on blokira aktivnost dopaminskih agonista, što se može utvrditi bilo elektrofiziološki ili promenama u ponašanju, i povećava koncentracije dopaminskih metabolita - neurohemijskih pokazatelja blokade D_2-receptora.

Rezultati pretkliničkih ispitivanja u cilju predviđanja podložnosti ekstrapiramidalnim neželjenim dejstvima otkrili su da kvetiapin ima atipičan profil i nije kao standardni antipsihotici. Kvetiapin ne dovodi do dopaminske D_2 - receptorske supersenzitivnosti nakon hronične upotrebe. Kvetiapin dovodi do samo blage katalepsije u dozama koje efektivno blokiraju D_2 dopaminske receptore. Nakon hronične upotrebe, kvetiapin pokazuje selektivnost za limbički sistem tako što izaziva blokadu depolarizacije mezolimbičkih, ali ne i nigrostrijatalnih neurona koji sadrže dopamin. Kvetiapin ispoljava minimalnu sklonost za izazivanje distonije kod kapucin majmuna koji su ili prethodno senzitivisani haloperidolom, ili koji ranije nisu primali nikakve lekove, nakon akutne i hronične upotrebe (videti odeljak 4.8).

Klinička efikasnost

Shizofrenija

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

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

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

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

Bipolarni poremećaj

U dva ispitivanja, gde je kvetiapin korišćen kao monoterapija kod umerenih do teških manično epizoda, kvetiapin je pokazao superiornu efikasnost u odnosu na placebo u smanjenju simptoma manije u trećoj i dvanaestoj nedelji terapije. U dodatnom tronedeljnom ispitivanju, kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem su pokazale značajnu razliku u efikasnosti u odnosu na placebo. Korišćene su doze kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem u rasponu od 400 mg do 800 mg/dan, a srednja je doza iznosila otprilike 600 mg/dan. Postoje ograničeni podaci o upotrebi kvetiapina u kombinaciji sa divalproeksom ili litijumom u akutnom lečenju umerenih do teških manično epizoda tokom tri i šest nedelja Međutim, pokazalo se da se kombinovana terapija dobro podnosila. Podaci su pokazali aditivno dejstvo u trećoj nedelji terapije. Druga studija nije pokazala aditivno dejstvo tokom šeste nedelje.

U kliničkoj studiji sprovedenoj kod pacijenata koji pate od depresivnih epizoda kod bipolarnog I poremećaja ili bipolarnog II poremećaja, dnevne doze od 300 mg kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem su

pokazale superiornu efikasnost u smanjenju ukupnog MADRS skora *(Montgomery Asberg Depression Rating Scale)* u odnosu na placebo.

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

U nastavku ove dve studije pokazano je da je dugotrajno lečenje pacijenata koji su odgovorili na terapiju kvetiapinom u dozama od 300 mg ili 600 mg u obliku tableta sa trenutnim oslobađanjem bilo efikasnije u poređenju sa placebom u pogledu depresivnih simptoma, ali ne i u pogledu maničnih simptoma.

U dve studije prevencije ponovne pojave bolesti u kojima je procenjivana upotreba kvetiapina u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja, kod pacijenata sa maničnim, depresivnim ili mešovitim epizodama, pokazano je da je kombinovana terapija sa kvetiapinom je bila superiornija od monoterapije stabilizatorima raspoloženja, produženju vremena do ponovne pojave bilo koje epizode poremećaja raspoloženja (manične, depresivne ili mešovite). Kvetiapin je upotrebljivan dva puta dnevno u ukupnoj dnevnoj dozi od 400 mg do 800 mg, kao kombinovana terapija sa litijumom ili valproatom.

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

U jednoj dugorotrajnoj studiji (u trajanju do 2 godine), koja je procenjivala sprečavanje ponovne pojave epizoda kod pacijenata sa maničnim, depresivnim ili mešovitim epizodama pokazano je da je kvetiapin bio superiorniji u odnosu na placebo u produženju vremena do ponovne pojave bilo koje od epizoda poremećaja raspoloženja (maničnih, mešovitih ili depresivnih epizoda) u bipolarnom poremećaju tipa I. Broj pacijenata kod kojih je došlo do ponovne pojave epizode poremećaja raspoloženja iznosio je 91 (22,5%) u grupi koja je primala kvetiapin, 208 (51,5%) u placebo grupi i 95 (26,1%) u grupi koja je primala litijum. Kada se kod pacijenata kod kojih je došlo do odgovora na kvetiapin, upoređivao nastavak lečenja kvetiapinom sa prelaskom na lečenje litijumom, rezultati su pokazali da prelazak na lečenje litijumom nije povezano sa produženjem vremena do ponovne pojave epizoda poremećaja raspoloženja.

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

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

Sledeće studije su sprovedene sa kvetiapin tabletama sa produženim oslobađanjem kao monoterapijom ali kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem su samo indikovane za upotrebu kao dodatna terapija:

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

U otvorenoj studiji primene kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem kao monoterapije u prevenciji sprečavanja ponovne pojave depresivne epizode, pacijenti sa depresivnim epizodama stabilizovani na terapiji kvetiapinom tabletama sa produženim oslobađanjem tokom najmanje 12 nedelja bili su randomizovani u grupu koja je dobijala kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem jednom dnevno ili u grupu koja je dobijala placebo, tokom 52 nedelje. Srednja doza kvetiapina tabeta sa produženim oslobađanjem tokom faze randomizacije bila je 177 mg/dan. Incidenca ponovne pojave depresivne epizode kod ispitanika koji su uzimali kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem je bila 14,2%, a kod pacijenata koji su uzimali placebo 34,4%.

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

Bezbednost u kliničkim studijama

U kratkotrajnim, placebom kontrolisanim kliničkim studijama sa ispitanicima sa shizofrenijom i bipolarnom manijom, ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je slična kao i kod placeba (shizofrenija: 7,8% za kvetiapin i 8,0% za placebo; bipolarna manija: 11,2% za kvetiapin i 11,4% za placebo). Veća incidenca ekstrapiramidalnih simptoma kod pacijenata na kvetiapinu u odnosu na placebo uočena je u kratkotrajnim, placebom kontrolisanim kliničkim studijama sa pacijentima sa velikim depresivnim poremećajem i bipolarnom depresijom. U kratkotrajnim, placebom kontrolisanim kliničkim studijama sa pacijentima sa bipolarnom depresijom ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je 8,9% za kvetiapin u poređenju sa 3,8% za placebo. U kratkotrajnim, placebom kontrolisanim kliničkim studijama monoterapije kod pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem, ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je 5,4% u grupama na leku kvetiapin, tablete sa produženim oslobađanjem u poređenju sa 3,2% na placebu. U kratkotrajnoj, placebom kontrolisanoj kliničkoj studiji monoterapije kod starijih pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem, ukupna incidenca ekstrapiramidalnih simptoma bila je 9,0% za kvetiapin, tablete sa produženim oslobađanjem u poređenju sa 2,3% za placebo. Kod pacijenata sa bipolarnom depresijom i velikim depresivnim poremećajem, incidenca pojedinačnih neželjenih događaja (npr. akatizije, ekstrapiramidalnog poremećaja, tremora, diskinezije, distonije, nemira, nevoljnih mišićnih kontrakcija, psihomotorne hiperaktivnosti i mišićne rigidnosti) nije prelazila 4% ni u jednoj ispitivanoj grupi.

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

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

Dugotrajne studije koje su procenjivale sprečavanje ponovne pojave epizoda poremećaja raspoloženja, sastojale su se od otvorenog perioda(u trajanju od 4 do 36 nedelja) tokom koga su svi pacijenti lečeni kvetiapinom, nakon čega je sledio period randomizovanog povlačenja u kome su pacijenti bili randomizovani u grupe sa kvetiapinom ili placebom.

Kod pacijenata randomizovanih u grupu koja je upotrebljavala kvetiapin, prosečno povećanje telesne mase tokom otvorenog perioda lečenja iznosilo je 2,56 kg, a do 48. nedelje randomizovanog perioda prosečno povećanje telesne mase iznosilo je 3,22 kg u odnosu na početnu vrednost zabeleženu na početku otvorenog perioda lečenja. Kod pacijenata randomizovanih u placebo grupu, prosečno povećanje telesne mase tokom otvorenog perioda lečenja iznosilo je 2,39 kg, a do 48. nedelje randomizovanog perioda prosečno povećanje telesne mase iznosilo je 0,89 kg u odnosu na početnu vrednost zabeleženu na početku otvorenog perioda lečenja.

U placebom kontrolisanim studijama kod starijih pacijenata sa demencijom povezanom sa psihozom, incidenca cerebrovaskularnih neželjenih događaja na 100 pacijent-godina nije bila veća kod pacijenta koji su dobijali kvetiapin u odnosu pacijente koji su dobijali placebo.

U svim kratkotrajnim, placebom kontrolisanim kliničkim studijama u kojima je kvetiapin upotrebljivan kao monoterapija, kod pacijenata koji su na početku studije imali broj neutrofila ≥ 1,5 x 10^9/l, incidenca pojave najmanje jednog smanjenja broja neutrofila na < 1,5 x 10^9/l iznosila je 1,9% kod pacijenata koji su bili na terapiji kvetiapinom, u poređenju sa 1,5% kod pacijenata koji su dobijali placebo. Incidenca smanjenja broja neutrofila na > 0,5 - < 1,0 x 10^9/l je bila ista (0,2%) kod pacijenata lečenih kvetiapinom i kod pacijenata koji su dobijali placebo. U svim kliničkim studijama (placebom kontrolisanim, otvorenim studijama, studijama sa aktivnim komparatorom) kod pacijenata koji su na početku terapije imali broj neutrofila ≥ 1,5 x 10^9/l, incidenca najmanje jednog smanjenja broja neutrofila na < 1,5 x 10^9/l iznosila je 2,9% dok je incidenca najmanje jednog smanjenja broja neutrofila na < 0,5 x 10^9/l iznosila je 0,21% kod pacijenata lečenih kvetiapinom.

Upotreba kvetiapina bila je povezana sa dozno-zavisnim smanjenjem koncentracije tireoidnih hormona. Incidenca promena TSH iznosila je 3,2% za kvetiapin, naspram 2,7% za placebo. Incidenca recipročnih potencijalno klinički značajnih promena u koncentraciji T_3, T_4 i TSH u ovim studijama bila je retka, a uočene promene koncentracije tiroidnih hormona nisu dovedene u vezu sa kliničkim simptomima hipotireoidizma. Smanjenje ukupnog i slobodnog T_4, bilo je maksimalno u prvih 6 nedelja lečenja kvetiapinom, a nije došlo do njihovog daljeg smanjenja tokom dugotrajnog lečenja. U 2/3 svih slučajeva, po prekidu terapije kvetiapinom, došlo je do vraćanja ukupnog i slobodnog T_4 na početne vrednosti, bez obzira na dužinu lečenja.

Katarakta / zamućenje sočiva

U kliničkoj studiji procenjivan je potencijal kvetiapina (200-800 mg/dan) u odnosu na risperidon (2-8 mg/dan), kod pacijenata sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem koji su bili na terapiji bar 21 mesec. Procenat pacijenata sa povećanim stepenom zamućenja sočiva nije bio veći kod pacijenata na terapiji lekom kvetiapin (4%) u odnosu na risperidon (10%).

Pedijatrijska populacija

Klinička efikasnost

Efikasnost i bezbednost upotrebe kvetiapina u lečenju manije, ispitivana je u placebom kontrolisanoj studiji, u trajanju od tri nedelje (n= 284 pacijenata iz SAD, uzrasta 10-17 godina). Oko 45% populacije pacijenata imalo je dodatno dijagnostikovan ADHD. U drugoj placebom kontrolisanoj studiji, u trajanju od 6 nedelja, kvetiapin je ispitivan u lečenju shizofrenije (n= 222 pacijenata, uzrasta 13-17 godina). U obe studije, isključeni su pacijenti za koje je poznato da ne reaguju na kvetiapin. Terapija kvetiapinom je započeta sa 50 mg/dan, drugog dana povećana je na 100 mg/dan; zatim je doza titrirana do ciljne doze (za terapiju manije 400-600 mg/dan; za terapiju shizofrenije 400-800 mg/dan) koristeći količine od 100 mg/dan koje su davane dva ili tri puta dnevno.

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

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

U trećoj kratkotrajnoj, placebom kontrolisanoj, kliničkoj studiji u kojoj je ispitivana upotreba, kvetiapin tableta sa produženim oslobađanjem, kao monoterapije, kod dece i adolescenata (uzrasta 10 do 17 godina) sa bipolarnom depresijom, efikasnost nije dokazana.

Nisu dostupni podaci o održavanju efekta ili o prevenciji ponovne pojave bolesti u ovoj uzrastnoj grupi pacijenata.

Klinička bezbednost

U prethodno opisanim kratkotrajnim pedijatrijskim studijama sa kvetiapinom, učestalost ekstrapiramidalnih simptoma u grupama koje su upotrebljavale kvetiapin naspram placebo grupa bila je 12,9% naspram 5,3% u studiji sa pacijentima sa shizofrenijom, 3,6% naspram 1,1% u studiji sa pacijentima sa bipolarnom manijom i 1,1% naspram 0% u studiji sa pacijentima sa bipolarnom depresijom. Učestalost porasta telesne mase ≥ 7% u odnosu na bazalne vrednosti u grupi koja je upotrebljavala kvetiapin u poređenju sa placebo grupom iznosila je 17% naspram 2,5% u studijama sa pacijentima sa shizofrenijom i bipolarnom manijom i 13,7% naspram 6,8% u studiji sa pacijenatima sa bipolarnom depresijom. Učestalost događaja povezanih sa suicidom u grupi koja je upotrebljavala kvetiapin u poređenju sa placebo grupom bila je: 1,4% naspram 1,3% u studiji sa pacijentima sa shizofrenijom, 1,0% naspram 0% u studiji sa pacijentima sa bipolarnom manijom, 1,1% naspram 0% u studiji sa pacijentima sa bipolarnom depresijom. Tokom produžene faze praćenja nakon lečenja u studiji sa pacijentima sa bipolarnom depresijom, zabeležena su još dva dodatna događaja povezana sa suicidom kod dva pacijenta; jedan od ovih pacijenata bio je na terapiji kvetiapinom u vreme događaja.

Dugoročna bezbednost

U nastavku otvorenih akutnih ispitivanja u trajanju od 26 nedelja, sprovedenih kod 380 pacijenata koji su upotrebljavali kvetiapin, u fleksibilnim dozama od 400 do 800 mg dnevno, dobijeni su dodatni podaci o bezbednosti ovog leka kod pedijatrijskih pacijenata. Povećanje krvnog pritiska prijavljeno je kod dece i adolescenata, a povećan apetit, ekstrapiramidalni simptomi i povećanje koncentracije prolaktina u serumu prijavljeni su sa većom frekvencom kod dece i adolescenata u odnosu na odrasle (videti odeljke 4.4 i 4.8). Što se tiče povećanja telesne mase, posle prilagođavanja potrebnog zbog normalnog rasta tokom dužeg perioda, povećanje od najmanje 0,5 standardne devijacije (SD) u indeksu telesne mase (BMI), u odnosu na bazalne vrednosti, uzeto je kao mera klinički značajne promene: 18,3% pacijenata lečenih kvetiapinom najmanje 26 nedelja ispunilo je ovaj kriterijum.

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Farmakokinetika kvetiapina i norkvetiapina je linearna i srazmerna sa dozom pri upotrebi doza od 800 mg jednom dnevno. Kada se kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem, upotrebljavaju jednom dnevno, uporede sa istom ukupnom dnevnom dozom kvetiapin-fumarata tableta sa trenutnim oslobađanjem (kvetiapin sa trenutnim oslobađanjem) koji je upotrebljivan dva puta dnevno, površina ispod krive koncentracija u plazmi (AUC) je ekvivalentna, ali maksimalna koncentracija leka u plazmi (C_{max}) je 13% niža u stanju ravnoteže. Kada se porede kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem i kvetiapin tablete sa trenutnim oslobađanjem, AUC metabolita norkvetiapina je 18% niži.

U studiji u kojoj je ispitivan uticaj hrane na biološku raspoloživost kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem, utvrđeno je da obrok sa visokim sadržajem masti dovodi do statistički značajnog povećanja vrednosti C_{max} za približno 50% i AUC-a za približno 20% kod kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem. Ne može se isključiti mogućnost da uticaj obroka bogatog mastima na ovu formulaciju bude veći. Nasuprot tome, lagani obrok nije imao značajan uticaj na C_{max} i AUC kvetiapina. Preporučuje se da se tablete kvetiapina sa produženim oslobađanjem uzima jednom dnevno, bez hrane.

Distribucija
Približno 83% kvetiapina se vezuje za proteine plazme.

Metabolizam
Kvetiapin se ekstenzivno metaboliše u jetri. Na osnovno jedinjenje otpada manje od 5% neizmenjenog kvetiapina izlučenog u urinu ili fecesu, po davanju radioaktivno obeleženog kvetiapina.

In vitro ispitivanjima je utvrđeno da je enzim CYP3A4 primarno odgovoran za metabolizam kvetiapina, koji je posredovan preko citohroma P450. Norkvetiapin se primarno formira i eliminiše preko CYP3A4.

Kvetiapin i nekoliko njegovih metabolita (uključujući i norkvetiapin) pokazali su se slabim inhibitorima aktivnosti humanog citohroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 *in vitro. In vitro* inhibicija CYP se beleži samo pri koncentracijama koje su približno 5 do 50 puta veće od onih koje se beleže u doznom rasponu od 300 mg/dan do 800 mg/dan kod ljudi. Na osnovu ovih rezultata dobijenih *in vitro,* malo je verovatno da će istovremena upotreba 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 pacijenata sa psihotičnim poremećajima nije utvrđeno povećanje aktivnosti citohroma P450 nakon upotrebe kvetiapina.

Eliminacija

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

Posebne populacije

Pol
Farmakokinetika kvetiapina kod žena i muškaraca se ne razlikuje.

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

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

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

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

Nema dostupnih informacija o kvetiapin tabletama sa produženim oslobađanjem kod dece i adolescenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U seriji *in vitro* i *in vivo* studija, genotoksičnost nije bila dokazana. Na laboratorijskim životinjama, pri klinički značajnim nivoima izlaganja leku, zabeležene su sledeće devijacije, koje još nisu potvrđene u dugorotrajnom kliničkom istraživanju:
Kod pacova je zabeleženo deponovanje pigmenta u štitastoj žlezdi, kod makaki majmuna hipertrofija folikularnih ćelija štitaste žlezde, smanjenje koncentracije T_3 hormona u plazmi i smanjenje koncentracije hemoglobina i pad broja crvenih i belih krvnih ćelija; a kod pasa zamućenje sočiva i katarakta. (za kataraktu/zamućenje sočiva videti odeljak 5.1)

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Actawell XR, 50 mg:
Jezgro tablete:
Hipromeloza;
Celuloza, mikrokristalna;
Magnezijum-stearat;
Natrijum-citrat, bezvodni.

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

Actawell XR, 200 mg:
Jezgro tablete:
Hipromeloza;
Celuloza, mikrokristalna;
Magnezijum-stearat;
Natrijum-citrat, bezvodni.

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

Actawell XR, 300 mg:
Jezgro tablete:
Hipromeloza;
Celuloza, mikrokristalna;
Magnezijum-stearat;
Natrijum-citrat, bezvodni.

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

Actawell XR, 400 mg:
Jezgro tablete:
Hipromeloza;

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

Film (obloga) tablete:
Titan-dioksid (E171);
Hipromeloza;
Makrogol 400;
Polisorbat 80.

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.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

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

Broj dozvole:
Actawell XR, 60 x 50 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 003859661 2025
Actawell XR, 60 x 200 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 003859784 2025
Actawell XR, 60 x 300 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 003859890 2025
Actawell XR, 60 x 400 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 003859983 2025

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

Datum prve dozvole: 17.02.2021.
Datum obnove dozvole: 12.08.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2026.