

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ketilept 25 mg, tabletki powlekane

Ketilept 100 mg, tabletki powlekane

Ketilept 150 mg, tabletki powlekane

Ketilept 200 mg, tabletki powlekane

Ketilept 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: 25,0 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg lub 300 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*)
(w postaci odpowiednio 28,78 mg, 115,13 mg, 172,7 mg, 230,26 mg lub 345,4 mg hemifumaranu kwetiapiny w jednej tabletkce powlekanej).

Substancja pomocnicza:

Każda tabletka Ketilept 25 mg zawiera 4 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka Ketilept 100 mg zawiera 16 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka Ketilept 150 mg zawiera 24 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka Ketilept 200 mg zawiera 32 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka Ketilept 300 mg zawiera 48 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Ketilept 25 m, tabletki powlekane – białe lub białawe, bez zapachu lub prawie bez zapachu, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczoną liczbą „201” po jednej stronie i stylizowaną literą „E” po drugiej stronie.

Ketilept 100 mg, tabletki powlekane – białe lub białawe, bez zapachu lub prawie bez zapachu, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „E202” po jednej stronie.

Ketilept 150 mg, tabletki powlekane – jasnoróżowe, bez zapachu lub prawie bez zapachu, okrągłe dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „E203” po jednej stronie.

Ketilept 200 mg, tabletki powlekane – różowe, bez zapachu lub prawie bez zapachu, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „E204” po jednej stronie.

Ketilept 300 mg, tabletki powlekane – białe lub białawe, bez zapachu lub prawie bez zapachu, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „E205” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie schizofrenii.

Leczenie umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii związanych z chorobą dwubiegunową.

Nie wykazano, żeby kwetiapina zapobiegała nawrotom epizodów manii czy depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg należy podawać dwa razy na dobę, w czasie posiłków lub niezależnie od posiłków.

Dorośli

Leczenie schizofrenii

Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.).

Począwszy od dnia 4. zwykła skuteczna dawka kwetiapiny wynosi 300 mg na dobę.

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie od 150 do 750 mg na dobę.

Bezpieczeństwo stosowania dawek większych niż 800 mg na dobę nie było oceniane w badaniach klinicznych.

Leczenie epizodów manii związanych z chorobą dwubiegunową

W leczeniu epizodów manii związanych z chorobą dwubiegunową całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 100 mg (dzień 1.), 200 mg (dzień 2.), 300 mg

(dzień 3.) i 400 mg (dzień 4.). Można dalej zwiększać dawkę do osiągnięcia dawki 800 mg na dobę w 6. dniu leczenia, przy czym zwiększać dawkę należy o nie więcej niż o 200 mg na dobę. Dawkę można modyfikować w zakresie od 200 do 800 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta. Zwykła skuteczna dawka mieści się w przedziale między 400 a 800 mg na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, u osób w podeszłym wieku Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg należy stosować z dużą ostrożnością, szczególnie w początkowym okresie ustalania dawki.

U osób w podeszłym wieku zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg na dobę. Dawkę tę należy zwiększać o 25 lub 50 mg na dobę, aż do osiągnięcia dawki skutecznej, która zazwyczaj jest mniejsza niż u młodszych pacjentów.

Jak wykazano w badaniu klinicznym, klirens osoczowy kwetiapiny po podaniu doustnym może być zmniejszony o 30-50% u osób w wieku 65 lat lub starszych. W takich przypadkach konieczne może być zmodyfikowanie dawki leku.

Podobnie jak w przypadku osób w podeszłym wieku, również u osób wyniszczonych i u osób ze skłonnością do reakcji hipotensyjnych zaleca się wolniejsze zwiększanie dawki i mniejsze dawki terapeutyczne.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności kwetiapiny u dzieci i młodzieży.

Zaburzenie czynności nerek

Chociaż u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny = $10-30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) klirens osoczowy kwetiapiny po podaniu doustnym jest zmniejszony o około 25%, w badaniu klinicznym wykazano, że po podaniu takich samych dawek kwetiapiny u osób zdrowych i osób z chorobą nerek stężenia leku w osoczu nie różniły się. W związku z tym nie ma potrzeby modyfikowania dawek leku Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg u takich chorych.

Zaburzenie czynności wątroby

Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie a osoczowy klirens tego związku po podaniu doustnym jest u pacjentów z chorobą wątroby o 30% mniejszy niż u osób z prawidłową czynnością wątroby. W związku z tym w przypadku rozpoznanego zaburzenia czynności wątroby, szczególnie w początkowej fazie leczenia, konieczne może być zmodyfikowanie dawki leku.

Zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg na dobę. Dawkę tę należy zwiększać o 25 lub 50 mg na dobę, aż do osiągnięcia dawki skutecznej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta.

Leczenie podtrzymujące

Nie ma dostępnych dowodów naukowych, które pozwoliłyby odpowiedzieć na pytanie, jak długo można stosować kwetiapinę u chorych na schizofrenię, ale skuteczność leczenia podtrzymującego jest dobrze potwierdzona dla wielu innych leków przeciwpsychotycznych.

W związku z tym zaleca się, aby pacjenci kontynuowali przyjmowanie leku Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg; zaleca się stosowanie najmniejszej dawki potrzebnej do utrzymania remisji.

Pacjentów należy okresowo kontrolować, aby ocenić, czy wymagają leczenia podtrzymującego czy nie.

Ponowne rozpoczynanie leczenia po przerwie u chorych leczonych wcześniej kwetiapiną

Nie ma dostępnych danych na temat takich przypadków. Jeśli potrzebne jest ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg u pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie kwetiapiną, zaleca się następujący sposób postępowania: w przypadku ponownego rozpoczynania leczenia pacjentów, u których przerwa w terapii kwetiapiną była krótsza niż tydzień, można kontynuować terapię dawką stosowaną w leczeniu podtrzymującym. W przypadku ponownego rozpoczynania leczenia pacjentów, u których przerwa w stosowaniu leku była dłuższa niż jeden tydzień, należy przestrzegać początkowego schematu zwiększania dawki i ustalić skuteczną dawkę w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta.

Zmiana innych leków przeciwpsychotycznych

Nie zebrano danych, które dotyczyłyby szczególnie przestawiania pacjentów z innych leków przeciwpsychotycznych na kwetiapinę lub jednoczesnego stosowania kwetiapiny i innych leków przeciwpsychotycznych.

U niektórych pacjentów chorych na schizofrenię dopuszczalne może być nagłe odstawienie wcześniej stosowanego leku przeciwpsychotycznego, ale u większości takich pacjentów bardziej odpowiednie jest stopniowe wycofywanie wcześniejszego leczenia. We wszystkich przypadkach, w których zmiana leczenia wymaga jednoczesnego podawania dwóch leków przeciwpsychotycznych, okres, w którym dwa leki są razem podawane, powinien być jak najkrótszy.

Przestawiając pacjentów chorych na schizofrenię z leków przeciwpsychotycznych w postaci depot na Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg, terapię produktem Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg należy rozpocząć w momencie następnej planowej iniekcji leku depot. Okresowo należy oceniać konieczność kontynuowania jednoczesnego podawania leku, stosowanego z powodu pozapiramidowych objawów niepożądanych wywołanych przez wcześniejszą terapię lekiem w postaci depot.

4.3 Przeciwwskazania

Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na jakikolwiek składnik tego produktu (patrz punkt 6.1.).

Jednoczesne podawanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, azolowe preparaty przeciwgrzybiczne, erytromycyna, klarytromycyna (antybiotyki) lub nefazodon (patrz punkt 4.5 i 5.2).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Choroby układu krążenia

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu lub innymi stanami mogącymi predysponować do niedociśnienia.

Kwetiapina może powodować niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki; reakcja taka częściej występuje u osób w podeszłym wieku niż u osób młodszych.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych i podczas stosowania zgodnie z Charakterystykę Produktu Leczniczego kwetiapina nie była związana z występowaniem trwałego wydłużenia odstępu QT. Jednakże w przypadku przedawkowania obserwowano wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych preparatów przeciwpsychotycznych należy zachować ostrożność przepisując kwetiapinę z lekami o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT (w tym z innymi lekami przeciwpsychotycznymi), zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią i hipomagnezemią oraz u chorych z wydłużonym odstępem QT w wywiadzie rodzinnym.

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozami powiązanymi z otępieniem

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów z psychozami związanymi z otępieniem. W randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w populacji pacjentów z demencją i leczonych pewnym atypowym lekiem przeciwpsychotycznym obserwowano około trzykrotne zwiększenie ryzyka wystąpienia niepożądanych działań ze strony naczyń mózgowych. Mechanizm zwiększenia ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych lub innej populacji pacjentów. Kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u chorych z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

W metaanalizie dotyczącej atypowych leków przeciwpsychotycznych opisywano, że pacjenci w wieku podeszłym z psychozami związanymi z otępieniem są w grupie zwiększonego ryzyka zgonu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo.

Jednakże w dwóch 10-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach dotyczących kwetiapiny w tej samej populacji pacjentów (n=710; średni wiek: 83 lata; zakres wieku: 56-99 lat) częstość zgonów wśród chorych leczonych kwetiapiną wynosiła 5,5% podczas gdy w grupie otrzymującej placebo – 3,2%. Pacjenci w tych badaniach umierali z różnych przyczyn

zgodnych z oczekiwaniami dla tej populacji. Dane te nie pozwoliły na ustalenie związku przyczynowego między leczeniem kwetiapiną a zgonami pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

Napady padaczkowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzano różnicy w częstości występowania napadów padaczkowych u osób otrzymujących kwetiapinę lub placebo. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się ostrożność w przypadku podawaniu kwetiapiny chorym z napadami padaczkowymi w wywiadzie i u osób, u których próg drgawkowy może być obniżony (np. z chorobą Alzheimera, w wieku powyżej 65 lat).

Dyskinezy późne

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie stwierdzono różnicy w częstości występowania pozapiramidowych objawów niepożądanych u chorych leczonych różnymi dawkami kwetiapiny lub przyjmujących placebo.

W związku z tym nie stwierdzano też różnicy w zużyciu leków antycholinergicznym podawanych w leczeniu objawów pozapiramidowych.

Niemniej jednak, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, istnieje możliwość wywoływania przez Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg dyskinez późnych po dłuższym okresie leczenia. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe dyskinez późnych, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Złośliwy zespół neuroleptyczny jest to potencjalnie śmiertelny stan związany z leczeniem przeciwpsychotycznym. W badaniach klinicznych złośliwy zespół neuroleptyczny był rzadko odnotowywany (patrz punkt 4.8). Do klinicznych objawów tego zespołu należą: hipertermia, zmiany stanu psychicznego, sztywność mięśni, niestabilność autonomicznego układu nerwowego (nieregularne bicie serca lub zmiany ciśnienia, pocenie się, arytmia) i zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej. W takich przypadkach należy odstawić Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg i zastosować odpowiednie leczenie.

Interakcje (patrz też punkt 4.5)

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnym induktorem enzymów wątrobowych, takim jak karbamazepina czy fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może mieć wpływ na skuteczność terapii tym lekiem. U pacjentów otrzymujących induktory enzymów wątrobowych - rozpocząć terapię produktem Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg można jedynie wtedy, kiedy lekarz rozważy, czy korzyści z leczenia kwetiapiną są większe od ryzyka zaprzestania podawania induktora enzymów wątrobowych. Jest ważne, by wszelkie zmiany dawek induktora były dokonywane stopniowo, a w razie potrzeby był on zastąpiony lekiem nieindukującym enzymy (np. walproinianem sodu).

Hiperglikemia

W bardzo rzadkich przypadkach podczas leczenia kwetiapiną opisywano hiperglikemię lub zaostrzenie istniejącej wcześniej cukrzycy. U cukrzyków i pacjentów z czynnikami ryzyka mogącymi prowadzić do cukrzycy (patrz też punkt 4.8) wskazana jest odpowiednia kontrola kliniczna.

Dodatkowe informacje

Dane odnośnie stosowania kwetiapiny w średnio nasilonych lub ciężkich epizodach manii jednocześnie z walproinianem lub litem są ograniczone; jednakże taka skojarzona terapia była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 i 5.1). Z danych tych wynika, że w trzecim tygodniu terapia wykazuje efekt addycyjny. Inne badanie nie wykazało addycyjnego efektu w 6. tygodniu. Brak danych odnośnie skojarzonej terapii trwającej dłużej niż 6 tygodni.

Ostre reakcje odstawienne

Po nagłym odstawieniu dużych dawek leków przeciwpsychotycznych w bardzo rzadkich przypadkach opisywano objawy odstawienne, takie jak nudności, wymioty i bezsenność. Możliwy jest również nawrót objawów psychotycznych i wystąpienie zaburzeń ruchowych (takich jak akatyzja, dystonia i dyskinezy). W związku z tym, gdy leczenie ma być zakończone, zaleca się stopniowe odstawianie leku.

Nietolerancja laktozy

Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg zawiera jednowodną laktozę. W związku z tym pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami

związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Inhibitory cytochromu P450 3A4

CYP3A4 cytochromu P450 to enzym odpowiedzialny głównie za metabolizm kwetiapiny z udziałem cytochromu P450. W badaniu interakcji u zdrowych ochotników jednoczesne podawanie kwetiapiny w dawce 25 mg i ketokonazolu – inhibitora CYP3A4, powodowało 5-8-krotne zwiększenie wartości AUC kwetiapiny. Z tego względu jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się też zażywania kwetiapiny z sokiem grejpfrutowym.

Jeśli Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy należy zachować szczególną ostrożność.

Wyniki badań *in vitro* dotyczących hamowania enzymów sugerują, że w warunkach *in vivo* kwetiapina i jej dziewięć metabolitów są słabymi inhibitorami procesów metabolicznych przebiegających z udziałem enzymów cytochromu P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4).

Wpływ innych leków na kwetiapinę

Fenytoina

Jednoczesne stosowanie produktu Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg i fenytoiny prowadzi do zwiększenia osoczkowego klirensu kwetiapiny, gdyż fenytoina indukuje izoenzym 3A4 cytochromu P450. Jednoczesne podawanie kwetiapiny (250 mg trzy razy na dobę) i fenytoiny (100 mg dwa razy na dobę) zwiększało średni osoczkowy klirens kwetiapiny pięciokrotnie.

U chorych przyjmujących kwetiapinę i fenytoinę lub inne leki indukujące enzymy wątrobowe (np. karbamazepina, barbiturany, ryfampicyna, glikokortykoidy), konieczne mogą okazać się zwiększone dawki preparatu Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg, aby utrzymać kontrolę objawów schizofrenii.

Należy zachować ostrożność w przypadku odstawiania fenytoiny i (lub) zastępowania jej walproinianem, który nie ma działania indukującego enzymy.

Karbamazepina

W badaniach z wielokrotnymi dawkami leku prowadzonymi w celu oceny farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i w czasie leczenia karbamazepiną (znany induktor enzymów wątrobowych), jednoczesne podawanie karbamazepiny w sposób istotny zwiększało klirens kwetiapiny. Zwiększenie klirensu zmniejszało układową ekspozycję na kwetiapinę (ocenioną na podstawie pola pod krzywą stężenia leku w czasie [AUC]) do około 13 % ekspozycji stwierdzanej w czasie podawania samej kwetiapiny, choć u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W następstwie tej interakcji stężenia leku w osoczu mogą się zmniejszyć. W związku z tym w takich przypadkach należy rozważyć zastosowanie większych dawek produktu Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg.

Należy zauważyć, że w leczeniu schizofrenii maksymalna zalecana dobową dawką produktu Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg wynosi 750 mg. Kontynuowane leczenie większymi dawkami można rozważać tylko po starannym wyważeniu ryzyka i korzyści u indywidualnego pacjenta.

Cymetydyna

Wielokrotne podawanie dawek dobowych cymetydyny (400 mg trzy razy na dobę przez cztery dni), będącej znanym niespecyficznym inhibitorem enzymów, powodowało zmniejszenie o 20 % średniego osoczowego klirensu kwetiapiny (150 mg trzy razy na dobę). Nie ma potrzeby modyfikowania dawki produktu Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg w razie jego jednoczesnego podawania z cymetydyną.

Tiorydazyna

Tiorydazyna (200 mg dwa razy na dobę) zwiększała osoczowy klirens kwetiapiny po podaniu doustnym (300 mg dwa razy na dobę) o 65 %.

Risperidon i haloperydol

Podawanie jednocześnie z kwetiapią (300 mg dwa razy na dobę) leku przeciwpsychotycznego haloperydolu (7,5 mg dwa razy na dobę) lub risperidonu (3 mg dwa razy na dobę) nie zmieniało farmakokinetyki kwetiapiny w stanie stacjonarnym.

Fluoksetyna i imipramina

Jednoczesne podawanie kwetiapiny (300 mg dwa razy na dobę) i leku przeciwdepresyjnego fluoksetyny (60 mg raz na dobę, znany inhibitor CYP3A4 i CYP2D6) lub imipraminy (75 mg dwa razy na dobę, znany inhibitor CYP2D6) nie zmieniało farmakokinetyki kwetiapiny w stanie stacjonarnym.

Wpływ kwetiapiny na inne leki

Antypiryna

Podawanie różnych dawek kwetiapiny (w schemacie dawkowania trzy razy na dobę, maksymalnie do 750 mg na dobę) nie miało istotnego klinicznie wpływu na klirens antypiryny lub jej metabolitów. Wyniki te wskazują, że kwetiapina nie indukuje w istotny sposób enzymów wątrobowych odpowiedzialnych za metabolizm antypiryny przez cytochrom P450.

Lit

Jednoczesne podawanie kwetiapiny (250 mg trzy razy na dobę) i litu nie miało wpływu na parametry farmakokinetyczne litu w stanie stacjonarnym.

Lorazepam

Średni osoczowy klirens lorazepamu (2 mg, pojedyncza dawka) zmniejszył się w obecności kwetiapiny (250 mg trzy razy na dobę) o 20 %.

Walproinian sodu

Podczas jednoczesnego podawania zarówno farmakokinetyka walproinianu sodu jak i kwetiapiny nie ulegały zmianom w stopniu istotnym klinicznie.

Leki działające na układ sercowo-naczyniowy

Nie przeprowadzano formalnych badań interakcji kwetiapiny z często stosowanymi lekami działającymi na układ sercowo-naczyniowy.

Palenie tytoniu

Palenie tytoniu nie ma wpływu na osoczowy klirens kwetiapiny.

Alkohol

Zgodnie z wynikami badań klinicznych, u pacjentów z psychozami kwetiapina nasila wpływ alkoholu na funkcje poznawcze i motoryczne. W związku z tym w czasie leczenia produktem Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg należy unikać spożywania alkoholu.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kwetiapiny u kobiet w ciąży.

Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg można stosować w czasie ciąży tylko po starannym oszacowaniu ryzyka i korzyści, jeśli spodziewane korzyści usprawiedliwiają ewentualne ryzyko.

Gdy kwetiapina była przyjmowana w okresie ciąży, u noworodków obserwowano objawy odstawienne.

Laktacja

Nie wiadomo, czy kwetiapina jest wydzielana do mleka kobiecego. Kobietom karmiącym piersią należy doradzać, aby w czasie przyjmowania produktu Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg zrezygnowały z karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych

Ze względu na działanie na ośrodkowy układ nerwowy Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg może zmniejszać czujność u pacjenta. W

związku z tym, w początkowej fazie leczenia, przez okres ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta, należy zakazać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. W późniejszym okresie zakres ograniczeń należy ustalać oddzielnie dla każdego przypadku.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny należą: senność, zawroty głowy, suchota błony śluzowej jamy ustnej, niewielkie osłabienie, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i dyspepsja.

Wyniki uzyskane z badań klinicznych wskazują, że liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu objawów niepożądanych, była mniej więcej taka sama w grupie otrzymującej placebo i w grupie leczonej kwetiapiną.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwpsychotycznych, podawanie kwetiapiny wiązało się z występowaniem: omdleń, złośliwego zespołu neuroleptycznego, leukopenii, neutropenii i obrzęków obwodowych.

Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania kwetiapiny wymieniono poniżej z uwzględnieniem klasyfikacji układowo-narządowej i następującej częstości występowania: bardzo częste ($>1/10$); częste ($<1/10$ i $>1/100$); niezbyt częste ($<1/100$ i $>1/1000$); rzadkie ($<1/1000$); bardzo rzadkie ($<1/10000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego – częste: leukopenia³; niezbyt częste: eozynofilia; bardzo rzadkie: neutropenia³.

Zaburzenia układu immunologicznego – niezbyt częste: nadwrażliwość.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania - częste: zwiększenie masy ciała⁴, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AspAT, AlAT) w surowicy⁵; bardzo rzadkie: hiperglikemia^{1,7}, cukrzyca^{1,7}.

Zaburzenia układu nerwowego – bardzo częste: zawroty głowy^{1,6}, senność²; częste: omdlenia^{1,6}; niezbyt częste: napady padaczkowe¹; bardzo rzadkie: dyskinezy późne.

Zaburzenia serca – częste: tachykardia^{1,6}; rzadkie: wydłużenie odstępu QT, arytmie komorowe, zespół „torsade de pointes”.

Zaburzenia naczyń – częste: niedociśnienie ortostatyczne^{1,6}.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia – częste: nieżyt błony śluzowej nosa.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe – częste: suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: rzadkie: żółtaczką; bardzo rzadkie: zapalenie wątroby.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi – rzadkie: priapizm.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania – częste: niewielkie osłabienie, obrzęki obwodowe; rzadkie: złośliwy zespół neuroleptyczny¹.

Badania diagnostyczne – niezbyt częste: zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy⁵, zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy (nie na czczo), zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego.

(1) Patrz punkt 4.4.

(2) Senność występuje zwykle w pierwszych dwóch tygodniach leczenia i zazwyczaj ustępuje w miarę dalszego podawania produktu Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg.

(3) W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny nie opisywano przypadków trwałej, ciężkiej neutropenii ani agranulocytozy. Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono ustępowanie leukopenii i (lub) neutropenii po przerwaniu leczenia kwetiapiną. Do możliwych czynników ryzyka leukopenii i (lub) neutropenii należą: istniejąca wcześniej mała liczba krwinek białych i leukopenia i (lub) neutropenia indukowana lekami w wywiadzie.

(4) Zwiększenie masy ciała występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia.

(5) U niektórych pacjentów leczonych kwetiapiną obserwowano bezobjawowy zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) lub gamma-glutamylotransferazy w surowicy. Zmiany te zwykle przemijały podczas dalszego leczenia kwetiapiną.

(6) Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne o działaniu blokującym receptory alfa-1-adrenergiczne, kwetiapina może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy i tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniem, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki. (patrz punkt 4.4).

(7) Hiperglikemię i zaostrzenie istniejącej cukrzycy opisywano w bardzo rzadkich przypadkach podczas leczenia kwetiapiną.

Leczenie kwetiapiną wiązało się z niewielkim, zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy (T_4 i wolna T_4). Zmniejszenie stężenia zaznaczało się najsilniej w ciągu pierwszych dwóch do czterech tygodni stosowania kwetiapiny i nie pogłębiało się podczas długotrwałego leczenia. Prawie we wszystkich przypadkach przerwanie leczenia kwetiapiną było związane z przemijaniem wpływu leku na stężenia T_4 i wolnej T_4 , niezależnie od czasu trwania leczenia.

Mniejsze spadki stężenia T_3 i odwrotnej T_3 obserwowano jedynie w przypadku stosowania większych dawek kwetiapiny.

Stężenia TSH i TBG (białko wiążące tyroksynę) nie zmieniały się.

Nie obserwowano istotnej klinicznie niedoczynności tarczycy.

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, kwetiapina może powodować wydłużenie odstępu QTc, ale w badaniach klinicznych stosowanie kwetiapiny nie wiązało się z trwałym wydłużeniem odstępu QTc.

Ostre reakcje odstawienne opisywano bardzo rzadko (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych doświadczenie dotyczące przedawkowania kwetiapiny jest ograniczone. Szacowano, że pacjenci przyjmowali dawki do 20 g; nie opisywano zgonów a pacjenci powracali do zdrowia bez żadnych trwałych konsekwencji.

W czasie stosowania leku po jego dopuszczeniu na rynek pojawiały się bardzo rzadkie doniesienia na temat przedawkowania samej kwetiapiny, kończącego się zgonem lub śpiączką, lub wydłużeniem odstępu QT.

Generalnie, opisywane objawy przedmiotowe i podmiotowe były objawami wynikającymi z nasilenia farmakologicznych działań leku i obejmowały senność i sedację, tachykardię i niedociśnienie.

Nie ma specyficznego antidotum na kwetiapinę. W przypadkach ciężkiego zatrucia zawsze należy rozważać możliwość przedawkowania kilku różnych leków. Zaleca się procedury intensywnej opieki medycznej, w tym ustalenie i utrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie natlenowania i właściwej wentylacji, monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu krążenia.

Dokładny nadzór lekarski i monitorowanie pacjenta należy kontynuować do czasu normalizacji stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne

ATC: N05A H04

Mechanizm działania:

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, wywierającym działanie antagonistyczne na receptory wielu różnych neuroprzekaźników w mózgu.

Kwetiapina wykazuje powinowactwo do receptorów serotoninergetycznych (5HT_{1A} i 5HT₂), dopaminergicznych (D₁ i D₂), histaminowych (H₁) i adrenergicznych (Aα₁ i Aα₂). Jest silniejszym inhibitorem receptorów 5HT₂ niż receptorów dopaminergicznych D₁ i D₂.

Kwetiapina ma również duże powinowactwo do receptorów histaminowych (H_1) i adrenergicznych α_1 , mniejsze powinowactwo do receptorów adrenergicznych α_2 oraz wykazuje brak istotnego powinowactwa do muskarynowych receptorów cholinergicznym i do receptorów benzodiazepinowych.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, mechanizm działania kwetiapiny jest nieznany.

Działanie przeciwpsychotyczne i rzadkie niepożądane działania pozapiramidowe cząsteczki zależą prawdopodobnie od specyficznej kombinacji antagonistycznych działań na różne receptory.

Działanie kwetiapiny udowodniono w testach aktywności przeciwpsychotycznej (takich jak test warunkowanego unikania).

Działanie kwetiapiny powodujące senność można wytłumaczyć silnym powinowactwem do receptorów histaminowych (H_1).

Podobnie, niedociśnienie ortostatyczne obserwowane w czasie leczenia kwetiapiną można wyjaśnić silnym powinowactwem leku do receptorów adrenergicznych α_1 .

Właściwości farmakodynamiczne:

Wyniki badań na zwierzętach oceniające wywoływanie objawów pozapiramidowych wykazały, że kwetiapina powoduje jedynie niewielką katalepsję w dawkach skutecznie blokujących receptory dopaminowe D_2 . Kwetiapina działa selektywnie w układzie mezo limbicznym. Potwierdzono to poprzez wykazanie, że kwetiapina powoduje selektywne zmniejszenie impulsów w neuronach mezo limbicznych A10 w porównaniu z neuronami nigrostriatalnymi A9 (uczestniczącymi w funkcjach motorycznych).

Kwetiapina w niewielkim stopniu wywołuje objawy dystonii u małą uwrażliwionych na działanie neuroleptyków.

Wyniki trzech kontrolowanych placebo badań klinicznych, w tym jednego, w którym stosowane dawki kwetiapiny od 75 mg do 750 mg nie wykazały różnic między grupą kwetiapiny a grupą placebo w zakresie częstości występowania objawów pozapiramidowych lub konieczności jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznym.

Kwetiapina nie powoduje trwałego zwiększenia stężenia prolaktyny. W badaniu klinicznym z kilkoma różnymi, stałymi dawkami kwetiapiny nie stwierdzono różnic w zakresie stężeń prolaktyny po zakończeniu badania w grupach otrzymujących różne dawki kwetiapiny i placebo.

W badaniach klinicznych wykazano, że kwetiapina jest skuteczna zarówno w leczeniu pozytywnych jak i negatywnych objawów schizofrenii. W jednym porównawczym badaniu klinicznym z chlorpromazyną i dwóch porównawczych badaniach z haloperydolem wykazano podobną skuteczność kwetiapiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym kwetiapina szybko się wchłania. Maksymalne stężenie w osoczu kwetiapina osiąga w ciągu półtorej godziny. Stan stacjonarny występuje w ciągu dwóch dni. Przyjmowanie pokarmu nie ma istotnego wpływu na biodostępność kwetiapiny.

Dystrybucja

Kwetiapina jest szeroko dystrybuowana w organizmie. Jej objętość dystrybucji wynosi 10 ± 4 l/kg.

W stężeniach terapeutycznych 83 % leku wiąże się z białkami osocza.

In vitro kwetiapina nie ma wpływu na wiązanie warfaryny lub benzodiazepin z białkami osocza ludzkiego. I odwrotnie, ani warfaryna ani benzodiazepiny nie mają wpływu na wiązanie kwetiapiny.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest skuteczna w przypadku podawania dwa razy na dobę. Okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny wynosi około 7 godzin, ale badania metodą emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) wykazały, że receptory 5HT₂ i D₂ są zajęte przez kwetiapinę przez okres do 12 godzin po podaniu leku.

Metabolizm

Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. Głównymi szlakami biotransformacji są sulfoksydacja i oksydacja.

W badaniach *in vitro* ustalono, że głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny przez cytochrom P450 jest CYP3A4.

Główne metabolity stwierdzane w osoczu ludzkim nie mają istotnego działania farmakologicznego.

Wydalenie

Okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny wynosi około 7 godzin.

Po doustnym przyjęciu pojedynczej dawki kwetiapiny znakowanej ^{14}C mniej niż 5 % dawki wydala się z moczem w postaci niezmienionej, co pokazuje, że kwetiapina podlega intensywnemu metabolizmowi; około 73 % radioaktywności stwierdza się w moczu a 21 % w kale.

W zakresie dawek terapeutycznych farmakokinetyka kwetiapiny jest liniowa. Nie stwierdza się różnic zależnych od płci lub rasy.

Średni klirens kwetiapiny u osób w podeszłym wieku jest o około 30 do 50 % mniejszy niż u dorosłych w wieku od 18 do 65 lat.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m²) średni osoczowy klirens kwetiapiny był zmniejszony o około 25 %.

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby osoczowy klirens kwetiapiny po podaniu doustnym był o 30 % mniejszy niż u osób zdrowych.

W badaniu z kilkoma dawkami leku u zdrowych ochotników, oceniającym farmakokinetykę kwetiapiny przed leczeniem i w czasie leczenia ketokonazolem, jednoczesne podawanie ketokonazolu powodowało zwiększenie średnich wartości C_{max} (stężenie maksymalne) o 235 % i AUC (pole pod krzywą stężenia leku w czasie) o 522 % a średni klirens osoczowy po podaniu doustnym zmniejszył się o 84 %. Średni okres półtrwania ($T_{1/2}$) kwetiapiny zwiększył się z 2,6 godzin do 6,8 godzin, ale średnia wartość t_{max} (czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego) pozostała niezmieniona.

Wykazano, że kwetiapina i kilka jej metabolitów są umiarkowanymi inhibitorami izoenzymów cytochromu P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4), ale jedynie w stężeniach co

najmniej 10-15 razy większych niż stężenia stwierdzone w czasie stosowania zwykłych, skutecznych dawek u człowieka (300 do 450 mg/dobę). Na podstawie tych wyników *in vitro* wydaje się mało prawdopodobne, aby stosowanie produktu Ketilept 25 mg, Ketilept 100 mg, Ketilept 150 mg, Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg jednocześnie z innymi lekami powodowało istotne klinicznie zahamowanie przez jeden lek metabolizmu drugiego leku przy udziale cytochromu P450.

5.3 Dane przedkliniczne o bezpieczeństwie

Brak dowodów genotoksyczności w serii badań *in vitro* i *in vivo*. U zwierząt laboratoryjnych po ekspozycji odpowiadającej ekspozycji klinicznej obserwowano następujące nieprawidłowości, których dotychczas nie potwierdzono w długoterminowych badaniach klinicznych.

U szczurów obserwowano odkładanie barwnika w gruczole tarczowym, a u małp *Cynomolgus* – przerost komórek pęcherzykowych tarczycy, zmniejszenie stężenia T_3 w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek; u psów dochodziło do zmętnienia soczewki oka i zaćmy. U myszy, szczurów i małp obserwowano przemijające zmiany morfologiczne i czynnościowe wątroby będące wyrazem indukcji enzymów wątrobowych.

Po wszystkich testowanych dawkach częstość występowania gruczolakoraków sutka u samic szczurów była statystycznie znamienne większa; dawki te były 0,3, 0,9 i 3,0 razy większe od maksymalnych dawek zalecanych dla ludzi (w przeliczeniu na mg/m^2). W rocznym badaniu toksyczności wykazano, że kwetiapina zwiększa średnie stężenia prolaktyny w surowicy samców i samic szczurów maksymalnie odpowiednio 32- i 13-krotnie. Po długotrwałym podawaniu innych leków przeciwpsychotycznych gryzoniom obserwowano zwiększenie częstości występowania nowotworów sutka i uważa się, że efekt ten jest zależny od prolaktyny. Znaczenie tej zwiększonej częstości występowania prolaktynozależnych nowotworów sutka u gryzoni dla ryzyka dla ludzi nie jest znana.

Biorąc pod uwagę te wyniki, korzyści z leczenia kwetiapiną muszą być rozważone względem ryzyka dla bezpieczeństwa pacjenta.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Ketilept 25 mg, tabletki powlekane

Rdzeń:

magnezu stearynian,
koloidalna bezwodna krzemionka,
powidon K-90,
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A),
laktoza jednowodna,
celuloza mikrokrystaliczna.

Otoczka: Opadry II 33G28523 White (triacetyna, makrogol 3350, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza).

Ketilept 100 mg, tabletki powlekane

Rdzeń:

magnezu stearynian,
koloidalna bezwodna krzemionka,
powidon K-90,
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A),
laktoza jednowodna,
celuloza mikrokrystaliczna.

Otoczka: Opadry II 33G28523 White (triacetyna, makrogol 3350, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza).

Ketilept 150 mg, tabletki powlekane

Rdzeń:

magnezu stearynian,
koloidalna bezwodna krzemionka,
powidon K-90,
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A),
laktoza jednowodna,

celuloza mikrokrystaliczna.

Otoczka:

Opadry II 33G28523 White (triacetyna, makrogol 3350, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza).

Opadry II 33G24283 Pink (żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), triacetyna, makrogol 3350, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza).

Ketilept 200 mg, tabletki powlekane

Rdzeń:

magnezu stearynian,

koloidalna bezwodna krzemionka,

powidon K-90,

karboksymetyloskrobia sodowa (typ A),

laktoza jednowodna,

celuloza mikrokrystaliczna.

Otoczka:

Opadry II 33G28523 White (triacetyna, makrogol 3350, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza).

Opadry II 33G24283 Pink (żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), triacetyna, makrogol 3350, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza).

Ketilept 300 mg, tabletki powlekane

Rdzeń:

magnezu stearynian,

koloidalna bezwodna krzemionka,

powidon K-90,

karboksymetyloskrobia sodowa (typ A),

laktoza jednowodna,

celuloza mikrokrystaliczna.

Otoczka:

Opadry II 33G28523 White (triacetyna, makrogol 3350, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane

6.3 Okres ważności

Ketilept 25 mg, Ketilept 150 mg, tabletki powlekane: 3 lata (butelki)

27 miesięcy (blistry)

Ketilept 100 mg, tabletki powlekane: 3 lata

Ketilept 200 mg, Ketilept 300 mg, tabletki powlekane: 30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ketilept 25 mg, tabletki powlekane – 30 lub 60 tabletek powlekanych w bezbarwnym, przezroczystym blistrze foliowym z PVC/PCDC/Aluminium lub w butelce z brązowego szkła (typ III) z zakrętką z PE oraz w tekturowym pudełku.

Ketilept 100 mg, tabletki powlekane – 30 lub 60 tabletek powlekanych w bezbarwnym, przezroczystym blistrze foliowym z PVC/PCDC/Aluminium lub w butelce z brązowego szkła (typ III) z zakrętką z PE oraz w tekturowym pudełku.

Ketilept 150 mg, tabletki powlekane – 30 lub 60 tabletek powlekanych w bezbarwnym, przezroczystym blistrze foliowym z PVC/PCDC/Aluminium lub w butelce z brązowego szkła (typ III) z zakrętką z PE oraz w tekturowym pudełku.

Ketilept 200 mg, tabletki powlekane – 30 lub 60 tabletek powlekanych w bezbarwnym, przezroczystym blistrze foliowym z PVC/PCDC/Aluminium lub w butelce z brązowego szkła (typ III) z zakrętką z PE oraz w tekturowym pudełku.

Ketilept 300 mg, tabletki powlekane – 30 lub 60 tabletek powlekanych w bezbarwnym, przezroczystym blistrze foliowym z PVC/PCDC/Aluminium lub w butelce z brązowego szkła (typ III) z zakrętką z PE oraz w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą być dostępne na rynku.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Lek dostępny wyłącznie na receptę, po zweryfikowaniu rozpoznania przez specjalistę lub szpital, do stosowania pod stałym nadzorem specjalisty.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC,
H-1106 Budapeszt,
Keresztúri út 30-38,
Węgry

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO