

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etiagen, 25 mg, tabletki powlekane
Etiagen, 100 mg, tabletki powlekane
Etiagen, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 25 mg kwetiapiny w postaci kwetiapiny fumaranu.
Każda tabletka zawiera 100 mg kwetiapiny w postaci kwetiapiny fumaranu.
Każda tabletka zawiera 200 mg kwetiapiny w postaci kwetiapiny fumaranu.

Substancja pomocnicza:

laktoza bezwodna

W tabletkach 25 mg: 4,28 mg w jednej tabletce

W tabletkach 100 mg: 17,1 mg w jednej tabletce

W tabletkach 200 mg: 34,2 mg w jednej tabletce

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane barwy brzoskwińowej z wytłoczonym napisem „Q” po jednej stronie.

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane barwy żółtej z wytłoczonym napisem „Q” powyżej napisu „100” po jednej stronie.

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane barwy białej z wytłoczonym napisem „Q” powyżej napisu „200” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie schizofrenii.

Leczenie umiarkowanych do ciężkich epizodów manii w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

Leczenie dużych epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

Zapobieganie nawrotom objawów u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym oraz u pacjentów, u których kwetiapina wykazuje skuteczność w leczeniu epizodów manii lub depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla każdego ze wskazań stosowane są różne schematy dawkowania, dlatego należy zapewnić, aby pacjent otrzymał zrozumiałą informację dotyczącą dawkowania dotyczącą jego stanu zdrowia.

Kwetiapinę w tabletkach można podawać w czasie posiłków lub niezależnie od posiłków.

Dorośli

W leczeniu schizofrenii Etiagen należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.). Począwszy od dnia 4. dawka powinna wynosić 300 mg do 450 mg na dobę (typowa skuteczna dawka). W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji na leczenie u indywidualnego pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie od 150 do 750 mg na dobę.

W leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii związanych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym Etiagen należy podawać dwa razy na dobę. 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 w 6. dniu leczenia, przy czym dobowe zwiększenie dawki nie powinno być większe niż o 200 mg.

Dawkę można modyfikować w przedziale od 200 do 800 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta. Typowa skuteczna dawka mieści się w przedziale między 400 a 800 mg na dobę.

W przypadku leczenia epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego należy podawać kwetiapinę jeden raz na dobę przed położeniem się spać. Całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi odpowiednio: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. Nie zaobserwowano dodatkowych korzyści u pacjentów stosujących 600 mg w porównaniu z pacjentami stosującymi 300 mg (patrz punkt 5.). U niektórych pacjentów stwierdzono skuteczność dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być przepisywane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Badania wykazały, że w przypadku wątpliwości odnośnie tolerancji leku u niektórych pacjentów można rozważyć zmniejszenie dawki do 200 mg.

Aby zapobiec nawrotom epizodów manii, epizodów mieszanych lub epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, u pacjentów, u których zaobserwowano reakcję na leczenie kwetiapiną, należy kontynuować leczenie, utrzymując taką samą dawkę leku. Dawkę można dostosować w zależności od odpowiedzi klinicznej oraz tolerancji na lek u indywidualnego pacjenta, w przedziale od 300 do 800 mg na dobę przyjmowanych dwa razy na dobę. Należy pamiętać o tym, że najniższa skuteczna dawka jest stosowana w terapii podtrzymującej.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak inne przeciwpsychotyczne produkty lecznicze, u osób w podeszłym wieku Etiagen należy stosować z dużą ostrożnością, szczególnie w początkowym okresie ustalania dawki. Może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki i podawanie mniejszej dawki dobowej niż u młodszych pacjentów, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji na leczenie u indywidualnego pacjenta. Klirens osoczowy kwetiapiny może być zmniejszony o 30% do 50% u osób w podeszłym wieku, w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Skuteczność i bezpieczeństwo nie zostało określone u pacjentów powyżej 65. roku życia z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Etiagen nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia w związku z brakiem informacji o stosowaniu leku w tej grupie pacjentów. Dostępne badania kliniczne z grupą kontrolną placebo są przedstawione w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby modyfikowania dawek u chorych z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. W związku z tym kwetiapinę należy stosować ostrożnie w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowej fazie leczenia. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni rozpoczynać leczenie od dawki 25 mg na dobę. Dawkę tę można stopniowo zwiększać, o 25 do 50 mg na dobę do osiągnięcia dawki skutecznej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, azolowe przeciwgrzybicze produkty lecznicze, erytromycyna, klarytromycyna lub nefazodon jest przeciwwskazane (patrz też punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ kwetiapina ma kilka wskazań, dlatego profil bezpieczeństwa należy rozważyć w odniesieniu do konkretnego pacjenta, diagnozy i stosowanej dawki.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 roku życia)

Produkt leczniczy Etiagen nie jest zalecany dla dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych wspierających zastosowanie w tej grupie wiekowej. W badaniach klinicznych wykazano, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży wystąpiły z większą częstością niż u dorosłych (zwiększenie apetytu, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy i objawy pozapiramidowe) i zidentyfikowano jedno działanie niepożądane, którego nie obserwowano wcześniej w badaniu w grupie dorosłych (wzrost ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży zaobserwowano również zmiany w badaniach czynności tarczycy.

Ponadto, brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci i młodzieży dłuższego niż 26 tygodni, odnośnie wzrostu i dojrzewania. Nie jest znany długoterminowy wpływ na rozwój poznawczy i behawioralny.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększeniem (w porównaniu z placebo) częstości występowania objawów pozapiramidowych (ang. *extrapyramidal symptoms*, EPS) u chorych na schizofrenię i manię dwubiegunową (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. Poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia i w związku z tym pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej.

Ponadto, lekarze powinni uwzględniać ewentualne ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka choroby, która jest leczona.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosowana jest kwetiapina, mogą być również związane ze

zwiększonym ryzykiem samobójstw. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z dużymi epizodami depresji. Takie same środki ostrożności w obserwacji pacjentów leczonych z powodu dużych epizodów depresji należy podjąć w trakcie leczenia pacjentów z powodu innych zaburzeń psychicznych.

Pacjenci z próbami samobójczymi w wywiadzie lub wykazujący znaczny stopień nasilenia myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia, wykazują większe ryzyko myśli oraz prób samobójczych i powinni być uważnie obserwowani w trakcie leczenia. W metaanalizie kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych z udziałem dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi stwierdzono zwiększone ryzyko zachowań samobójczych w grupie pacjentów poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z placebo.

W trakcie leczenia należy uważnie obserwować pacjentów, szczególnie z grupy ryzyka zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawkowania. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni być ostrzeżeni o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu i niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza, jeśli te objawy wystąpią.

W krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z dużymi epizodami depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi w grupie dorosłych pacjentów (poniżej 25 roku życia), którzy byli leczeni kwetiapiną, w porównaniu do grupy z placebo (3,0% vs. 0%)

Senności zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną było związane z sennością oraz innymi objawami, takimi jak sedacja (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych, dotyczących terapii pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, początek objawów występował zazwyczaj w ciągu pierwszych 3 dni terapii, a ich nasilenie było zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Pacjenci z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, u których występuje nasilona senność, mogą wymagać częstszych wizyt kontrolnych przez minimum 2 tygodnie od momentu pojawienia się senności lub do chwili złagodzenia objawów, przy czym może być konieczne rozważenie przerwania terapii.

Leczenie kwetiapiną było związane z niedociśnieniem ortostatycznym oraz zawrotami głowy (patrz punkt 4.8), które, podobnie jak senność, manifestowały się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki. Może to zwiększać częstość przypadkowych urazów (upadków), zwłaszcza w populacji osób starszych. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności, dopóki nie poznają potencjalnych skutków leku.

Choroby układu krążenia

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu krążenia, zaburzeniami krążenia mózgowego i wszelkimi innymi stanami mogącymi predysponować do hipotonii. Kwetiapina może powodować hipotonię ortostatyczną, szczególnie w początkowym okresie ustalania dawki. Dlatego też w przypadku wystąpienia hipotonii należy rozważyć zmniejszenie dawki lub jej stopniowe modyfikowanie.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Zgłaszano przypadki żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych podczas stosowania przeciwpsychotycznych produktów leczniczych. Ze względu na to, że u pacjentów leczonych przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi często występują nabyte czynniki ryzyka żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, przed i podczas leczenia kwetiapiną należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka takich zaburzeń i stosować środki zapobiegawcze.

Napady drgawek

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną nie stwierdzano różnicy częstości występowania napadów drgawek u osób otrzymujących kwetiapinę lub osób otrzymujących placebo. Podobnie jak w przypadku innych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, zaleca się ostrożność przy podawaniu kwetiapiny chorym z napadami drgawkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z grupą kontrolną placebo, stosowanie kwetiapiny związane było ze zwiększeniem częstości występowania objawów pozapiramidowych w grupie pacjentów leczonych z powodu epizodów dużej depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym w porównaniu do grupy placebo (patrz punkt 4.8).

Stosowanie kwetiapiny było związane z rozwojem akatyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem i potrzebą ruchu z często towarzyszącą niezdolnością do siedzenia lub stania. Takie objawy najczęściej występują w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpią takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Późne dyskinezy

W razie wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych późnych dyskinez należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Objawy późnej dyskinezy mogą pojawić się lub pogorszyć po odstawieniu kwetiapiny.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Złośliwy zespół neuroleptyczny był związany z leczeniem przeciwpsychotycznym, w tym kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Do klinicznych objawów tego zespołu należą: hipertermia, zaburzenia świadomości, sztywność mięśni, niestabilność autonomicznego układu nerwowego i zwiększona aktywność fosfokinazy kreatyny. W takich przypadkach należy odstawić kwetiapinę i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia

W badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny niezbyt często opisywano przypadki ciężkiej neutropenii (liczba granulocytów obojętnochłonnych $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii występowała w ciągu kilku miesięcy od rozpoczęcia terapii kwetiapiną. Nie wykazano wyraźnego związku z dawką produktu leczniczego. W okresie po wprowadzeniu do obrotu, leukopenia i (lub) neutropenia ustępowała po przerwaniu terapii kwetiapiną. Do możliwych czynników ryzyka neutropenii należą wcześniejsza mała liczba białych krwinek oraz neutropenia wywołana lekami w wywiadzie. Podawanie kwetiapiny należy przerwać u pacjentów z liczbą granulocytów obojętnochłonnych $<1,0 \times 10^9/l$. Pacjentów należy obserwować celem wykrycia obecności objawów zakażenia oraz należy kontrolować liczbę granulocytów obojętnochłonnych (dopóki ich liczba przekracza $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Masa ciała:

Obserwowano przyrost masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną, którzy byli obserwowani i leczeni zgodnie z przyjętymi wytycznymi leczenia przeciwpsychotycznej (patrz punkty 4.8 i 5.1)

Hiperglikemia

Obserwowano hiperglikemię i / lub rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasicą ketonową lub rzadko śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Wskazane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne zgodnie z przyjętymi wytycznymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów leczonych jakimikolwiek lekami

przeciwpyschotycznymi, w tym kwetiapiną, należy obserwować w kierunku rozwoju objawów hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie). Należy okresowo kontrolować pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka, pod kątem pogorszenia kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Lipidy

W badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny (patrz punkt 4.8), obserwowano podwyższenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL (lipoprotein małej gęstości, ang. *low density lipoproteins*) oraz cholesterolu całkowitego, jak również obniżenie stężenia cholesterolu HDL (ang. *high density lipoproteins*). Zmiany stężenia lipidów powinno być leczone, jeżeli jest istotne klinicznie.

Ryzyko metaboliczne

Podczas leczenia kwetiapiną obserwowano (również w przypadkach prawidłowych wyjściowych wartości) zmiany masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz hiperglikemia) oraz podwyższenie stężenia lipidów, które może prowadzić do pogorszenia profilu metabolicznego pacjenta. W takich przypadkach wskazana jest odpowiednie postępowanie kliniczne (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych oraz podczas stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, nie obserwowano związku kwetiapiny z trwałym wydłużeniem odstępu QT. Jednakże, po wprowadzeniu leku do obrotu, obserwowano wydłużenie odstępu QT w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9). Tak jak w przypadku innych przeciwpyschotycznych produktów leczniczych, należy zachować szczególną ostrożność podczas przepisywania kwetiapiny pacjentom z chorobą niedokrwienną serca lub z wydłużenia odstępu QT w wywiadzie. Należy również zachować ostrożność podczas przepisywania kwetiapiny łącznie z lekami, o których wiadomo, że prowadzą do wydłużenia odstępu QT, oraz równoczesnego stosowania z neuroleptykami, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki było obserwowane w badaniach klinicznych oraz w badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, jednak związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony. W badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu, stwierdzano u wielu pacjentów obecność czynników ryzyka mających związek z zapaleniem trzustki, takich jak zwiększony poziom triglicerydów (patrz punkt 4.4 lipidy), kamienie żółciowe oraz spożywanie alkoholu.

Dysfagia

W trakcie stosowania kwetiapiny obserwowano dysfagię. Należy ostrożnie stosować kwetiapinę u pacjentów z ryzykiem rozwoju zachłystowego zapalenia płuc.

Odstawienie leku

Po nagłym przerwaniu terapii kwetiapiną opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy oraz nadmierna pobudliwość. Zalecane jest stopniowe odstawianie produktu leczniczego w czasie przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Interakcje

Patrz także punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnym induktorem enzymów wątrobowych takim jak karbamazepina lub fenytoina znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, terapię kwetiapiną można rozpocząć tylko gdy lekarz uzna, że korzyści ze stosowania kwetiapiny przeważają nad ryzykiem odstawienia terapii lekami indukującymi enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w stosowaniu leków(i) indukujących enzymy wątrobowe były stopniowe, a w razie potrzeby należy zastąpić lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

Dodatkowe informacje

Dane odnośnie stosowania kwetiapiny w średnio nasilonych lub ciężkich epizodach manii łącznie z solą sodową kwasu walproinowego lub litem są ograniczone; jednakże taka terapia łączona była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 i 5.1). Z danych tych wynika, że w trzecim tygodniu terapii wykazuje efekt addytywny.

Pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami psychiatrycznymi w przebiegu zmian otępiennych

Kwetiapina nie jest zarejestrowana do leczenia objawów psychiatrycznych w przebiegu chorób otępiennych.

W badaniach klinicznych z randomizacją z grupą kontrolną placebo, obserwowano około trzykrotny wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń krążenia mózgowego w grupie pacjentów z otępieniem, w której stosowano niektóre atypowe przeciwpsychotyczne produkty lecznicze. Mechanizm odpowiedzialny za podwyższenie ryzyka nie jest znany. Zwiększenia ryzyka nie daje się wykluczyć w przypadku stosowania innych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych oraz w innych populacjach pacjentów. Kwetiapinę należy stosować z ostrożnością u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Metaanaliza badań nad przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi wykazała, że pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami psychiatrycznymi w przebiegu otępienia są obciążeni wyższym ryzykiem zgonu w porównaniu do placebo. Jednakże w dwóch 10-tygodniowych badaniach z grupą kontrolną placebo, dotyczących tej samej populacji pacjentów (n=710; średni wiek: 83 lata; zakres wiekowy: 56-99 lat), wskaźnik śmiertelności w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną wynosił 5,5% w porównaniu 3,2% w grupie placebo. Pacjenci objęci tymi badaniami umierali z różnych przyczyn, które były spójne z oczekiwaniami dla tej populacji. Dane te nie potwierdzają związku przyczynowego między terapią kwetiapiną a zgonem u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Biorąc pod uwagę wpływ kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o działaniu na ośrodkowy układ nerwowy, jak również z alkoholem.

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest enzymem w głównej mierze odpowiedzialnym za przemianę kwetiapiny katalizowaną przez cytochrom P450. W badaniu dotyczącym interakcji, w grupie zdrowych ochotników, równoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, będącym inhibitorem enzymu CYP3A4, prowadziło do pięcio- do ośmiokrotnego wzrostu wartości

AUC kwetiapiny. Na tej podstawie wykazano, że przeciwwskazane jest równoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4. Nie zaleca się także spożywania soku z grejpfruta podczas terapii kwetiapiną.

W badaniu dotyczącym stosowania wielu dawek u pacjentów, w celu właściwości farmakokinetycznych kwetiapiny stosowanej przed i w trakcie leczenia karbamazepiną (znanym czynnikiem indukującym enzymy wątrobowe), równoczesne stosowanie karbamazepiny w sposób znaczący zwiększało klirens kwetiapiny. Ten wzrost klirensu prowadził do zmniejszenia ekspozycji na kwetiapinę (mierzonej na podstawie wartości AUC), średnio do około 13% ekspozycji w przypadku stosowania kwetiapiny w monoterapii. Pomimo tego, w pewnej grupie pacjentów zauważono bardziej wyraźne efekty działania. W wyniku tych interakcji może dojść do uzyskania niższego stężenia we krwi, co może niekorzystnie wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną.

Równoczesne podawanie kwetiapiny razem z fenytoiną (kolejnym czynnikiem indukującym enzymy mikrosomalne) prowadziło do znacznego podwyższenia klirensu kwetiapiny o około 450%. W grupie pacjentów zażywających produkt leczniczy o działaniu indukującym enzymy wątrobowe, rozpoczęcie terapii kwetiapiną powinno następować wyłącznie wówczas, jeżeli lekarz uzna, że korzyści z zastosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko odstawienia induktora enzymów wątrobowych. Ważną kwestią jest, aby jakakolwiek zmiana substancji indukującej była prowadzona stopniowo, a jeżeli to konieczne, należy ją zamienić na substancję bez właściwości indukujących (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie ulegały znaczącym zmianom w wyniku równoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych – imipraminy (znany inhibitor CYP 2D6) lub fluoksetyny (znany inhibitor CYP 3A4 i CYP 2D6).

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie ulegały znaczącym zmianom w wyniku równoczesnego stosowania leków przeciwpsychotycznych – rysperydonu i haloperydolu. Równoczesne stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny było przyczyną zwiększenia klirensu kwetiapiny o około 70%.

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie ulegały zmianom w wyniku równoczesnego stosowania cymetydyny.

Właściwości farmakokinetyczne soli litu nie ulegały zmianom w wyniku równoczesnego stosowania z kwetiapiną.

Właściwości farmakokinetyczne walproinianu sodu i kwetiapiny nie ulegały zmianom na poziomie klinicznym w trakcie równoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.

Równoczesne podawanie nie powodowało istotnych klinicznie zmian właściwości farmakologicznych soli sodowej kwasu walproinowego i kwetiapiny.

Nie przeprowadzono formalnych badań, dotyczących interakcji z powszechnie stosowanymi lekami działającymi na układ krążenia.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny równocześnie z lekami, o których wiadomo, że mogą być przyczyną zaburzeń równowagi elektrolitowej lub prowadzą do wydłużenia odstępu QT.

Istnieją doniesienia o fałszywie dodatnich wynikach enzymatycznych testów immunologicznych dla metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów, którzy stosowali kwetiapiny. Zalecane jest potwierdzenie wątpliwych wyników immunologicznych badań przesiewowych przez odpowiednią techniką chromatograficzną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i karmienie piersią

Ciąża

Bezpieczeństwo i skuteczność kwetiapiny w czasie ciąży nie zostały dotychczas określone. Do chwili obecnej, na podstawie wyników badań na zwierzętach nie wykazano szkodliwego działania, jednak nie oceniano możliwego niekorzystnego wpływu na oczy płodu. Z tego powodu kwetiapina powinna być stosowana w czasie ciąży wyłącznie wówczas, jeżeli ewentualne korzyści uzasadniają możliwe ryzyko. Po stosowaniu kwetiapiny w przebiegu ciąży, obserwowano objawy odstawienia u noworodków.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) w trzecim trymestrze ciąży są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, włącznie z objawami pozapiramidowymi i / lub objawami odstawienia, które mogą mieć różne nasilenie i czas trwania po porodzie. Obserwowano agitację, nadciśnienie, niedociśnienie, drżenia, senność, zaburzenia oddychania, lub zaburzenia odżywiania. W związku z tym należy uważnie obserwować noworodki.

Karmienie piersią

Opublikowano doniesienia dotyczące wydzielania kwetiapiny do mleka matki, jednak stopień tego wydzielania nie był stały. Należy poinformować kobiety, aby unikały karmienia piersią w trakcie stosowania kwetiapiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na działanie na ośrodkowy układ nerwowy kwetiapina może niekorzystnie wpływać na czynności wymagające zdolności koncentracji u pacjentów. W związku z tym, w indywidualnych przypadkach należy doradzać pacjentom, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, do czasu ustalenia reakcji określonego pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych) związanych ze stosowaniem kwetiapiny należą: senność, zawroty głowy, suchota w ustach, niewielkie osłabienie, zaparcia, tachykardia, hipotonia ortostatyczna i niestrawność. Podobnie jak w przypadku innych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, stosowanie kwetiapiny wiązało się z występowaniem zwiększenia masy ciała, omdleń, złośliwego zespołu neuroleptycznego, leukopenii, neutropenii i obrzęków obwodowych.

Częstość występowania działań niepożądanych, spowodowanych terapią produktem leczniczym Etiagen przedstawiono w postaci tabelarycznej poniżej, zgodnie z formatem zalecanym przez III Grupę Roboczą CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences, Rada Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych); 1995.

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z poniższym:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Spadek stężenia hemoglobiny²³

Często: Leukopenia²⁷, spadek liczby neutrofili, spadek liczby eozynofili²⁸

Niezbyt często: Trombocytopenia, niedokrwistość, spadek liczby płytek krwi¹⁴

Rzadko: Agranulocytoza²⁹

Nieznane: Neutropenia¹

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Nadwrażliwość (w tym skórne reakcje alergiczne)

Bardzo rzadko: Reakcje anafilaktyczne⁶

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: Hiperprolaktynemia¹⁶, spadek całkowitego T₄²⁵, spadek wolnego T₄²⁵,
spadek całkowitego T₃²⁵, wzrost TSH²⁵

Niezbyt często: Spadek wolnego T₃²⁵, Hypotyroidyzm²²

Bardzo rzadko: Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Wzrost stężenia triglicerydów w surowicy^{11,31}

Wzrost stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL)^{12,31}

Zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu^{18,31}, wzrost masy ciała^{9,13}

Często: Zwiększenie apetytu, wzrost stężenia glukozy do poziomów
hiperglikemicznych^{7,13}

Niezbyt często: Hiponatremia²⁰, Cukrzyca^{1,5,6}

Rzadko: Zespół mataboliczny³⁰

Zaburzenia psychiczne

Często: Przykre sny i koszmary senne

Myśli i zachowania samobójcze

Rzadko: Somnambulizm i związane z nim reakcje takie jak mówienie przez sen
oraz zaburzenie odżywiania związane ze snem

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Zawroty głowy^{4,17}, senność^{2,17}, bóle głowy

Często: Omdlenia^{4,17}, objawy pozapiramidowe^{1,22}, dyzartria

Niezbyt często: Napady drgawek¹, zespół niespokojnych nóg, dyskineza późna^{1,6}

Zaburzenia oka

Często: Zaburzenie ostrości wzroku

Zaburzenia serca

Często: Tachykardia⁴, kołatania serca²⁴

Rzadko: Wydłużenie odstępu QT^{1,13,19}

Zaburzenia naczyńiowe

Często: Ortostatyczne spadki ciśnienia
tętniczego^{4,17}

Rzadko: Żyłna choroba zakrzepowo-
zatorowa¹

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Nieżyt nosa, duszność²⁴

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Suchość błon śluzowych jamy ustnej

Często: Zaparcia, niestrawność, wymioty²⁶

Niezbyt często: Zaburzenia połykania⁸

Rzadko: Zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: Zwiększenie aktywności transaminaz w surowicy krwi
(AlAT, AspAT)³, zwiększenie aktywności gamma-GT³

Rzadko: Żółtaczka⁶, zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: Obrzęk naczynioruchowy⁶, zespół Stevensa i Johnsona⁶

Nieznana: Toksyczna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: Rabdomioliza

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Nieznana: Zespół odstawienia leku u noworodków (patrz punkt 4.6)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: Zaburzenia czynności seksualnych

Rzadko: Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często Objawy odstawienia^{1,10}

Często: Łagodna postać astenii, obrzęk obwodowy, drażliwość, gorączka

Rzadko: Złośliwy zespół neuroleptyczny¹, hipotermia

Badania diagnostyczne

Rzadko Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi¹⁵

1. Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
2. W ciągu pierwszych dwóch tygodni może dojść do wystąpienia senności, która najczęściej ustępuje w ciągu dalszego leczenia kwetiapiną.
3. W pewnej grupie pacjentów, której podawano kwetiapinę, obserwowano bezobjawowe (aż do 3-krotności normy) zwiększenie w surowicy krwi aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) lub gamma- glutamylotranspeptazy w surowicy krwi. Te podwyższone aktywności enzymów miały zazwyczaj charakter odwracalny w trakcie kontynuowania leczenia kwetiapiną.
4. Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych o działaniu blokującym receptory alfa₁-adrenergiczne, kwetiapina może często wywoływać objawy niedociśnienia ortostatycznego, przebiegającego z uczuciem zawrotów głowy, tachykardią, a u pewnych pacjentów z omdleniem, zwłaszcza podczas wstępnego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
5. W bardzo rzadkich przypadkach opisywano ujawnienie się wcześniej istniejącej cukrzycy.
6. Obliczenia dotyczące częstości tych działań niepożądanych zaczerpnięto wyłącznie z danych po wprowadzeniu produktu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu,.
7. W przynajmniej jednym pomiarze stwierdzono stężenie glukozy na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub przypadkowe stężenie glukozy ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).
8. Nasilenie częstości zaburzeń połykania w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do grupy placebo obserwowano wyłącznie w badaniach klinicznych dotyczących zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.
9. W oparciu o zwiększenie masy ciała o $>7\%$. Występuje głównie w trakcie pierwszych tygodni prowadzenia terapii.
10. Poniższe objawy odstawienia obserwowano najczęściej w krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo dotyczących monoterapii, z oceną objawów z odstawienia takich, jak: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i pobudliwość. Częstość występowania tych działań niepożądanych w sposób znaczący zmniejszała się po 1 tygodniu od przzerwania podawania produktu leczniczego.
11. Triglicerydy ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) co najmniej jeden raz.
12. Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) co najmniej jeden raz. Wzrost stężenia frakcji cholesterolu LDL >30 mg/dl ($> 0,769$ mmol/l) był obserwowany bardzo często. Średnia zmiana wśród pacjentów, u których obserwowano wzrost, wynosiła 41,7 mg/dl ($> 1,07$ mmol/L0).
13. Patrz tekst poniżej.
14. Płytki $\leq 100 \times 10^9/l$, co najmniej jeden raz.
15. W oparciu o raporty działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych wzrost fosfokinazy kreatynowej nie był wiązany ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
16. Stężenie prolaktyny (u pacjentów poniżej 18 roku życia): >20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) u mężczyzn; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) u kobiet.
17. Może prowadzić do spadku.
18. Cholesterol HDL: <40 mg/dl (1,025 mmol/l u mężczyzn; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) u kobiet.
19. Częstość występowania u pacjentów ze zmianą odstępu QT od < 450 ms do ≥ 450 ms ze wzrostem o ≥ 30 ms. W badaniach klinicznych nad kwetiapiną, z grupą kontrolną placebo, średnia zmiana odstępu QT oraz częstość występowania u pacjentów, u których odstęp QT zwiększył się w znaczącym klinicznie stopniu, jest podobna u pacjentów stosujących kwetiapinę oraz u pacjentów przyjmujących placebo.
20. W przypadku stosowania przeciwpsychotycznych produktów leczniczych odnotowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płucnej oraz przypadki zakrzepicy żył głębokich.
21. podczas stosowania kwetiapiny obserwowano przypadki myśli i zachowań samobójczych.

22. Patrz punkt 5.1
23. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do ≤ 13 g / dl (8,07 mmol / l) u mężczyzn i do ≤ 12 g / dl (7,45 mmol / l) u kobiet wystąpił co najmniej jeden raz u 11% pacjentów leczonych kwetiapiną we wszystkich badaniach, w tym w wydłużonych badaniach otwartych. U tych pacjentów, średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny w każdym momencie wynosiło -1,50 g / dl.
24. Doniesienia te często występowały z towarzyszącą tachykardią, zawrotami głowy, niedociśnieniem ortostatycznym i / lub z chorobami serca / układu oddechowego.
25. Na podstawie zmiany od prawidłowego poziomu wyjściowego do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia we wszystkich próbach. Zmiany w całkowitej T₄, wolnej T₄, całkowitej T₃ i wolnej T₃ są zdefiniowane jako $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol / l), a zmiana TSH wynosi > 5 mIU / L w dowolnym momencie leczenia.
26. W oparciu o zwiększoną częstość wymiotów pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).
27. Na podstawie zmiany od prawidłowej wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia we wszystkich próbach. Zmiany w białych krwinkach jest zdefiniowana jako $\leq 3 \times 10^9$ komórek / L w dowolnym momencie leczenia.
28. Na podstawie zmiany od prawidłowej wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia we wszystkich próbach. Zmiany w eozynofili są definiowane jako $> 1 \times 10^9$ komórek / l przy dowolnym momencie leczenia.
29. Przesunięcie w neutrofilii $z \geq 1,5 \times 10^9$ / L na początku badania do $<0,5 \times 10^9$ / L w dowolnym czasie leczenia.
30. Na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych w postaci obserwowanego zespołu metabolicznego we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.
31. U niektórych pacjentów obserwowano w badaniach klinicznych pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego: masy ciała, poziomu glukozy we krwi i lipidów (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania neuroleptyków opisywano przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu, nagłych, niewyjaśnionych zgonów, zatrzymania akcji serca oraz wielokształtnego częstoskurczu komorowego, które uważa się za działania charakterystyczne dla tej klasy produktów leczniczych.

W krótkookresowych, badaniach z grupą kontrolną placebo dotyczących schizofrenii oraz fazy maniakalnej w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, sumaryczna częstość występowania objawów pozapiramidowych była zbliżona do grupy placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie kwetiapiny i 8,0% w grupie placebo; mania w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym: 11,2% w grupie kwetiapiny i 11,4% w grupie placebo).

W krótkookresowych, badaniach z grupą kontrolną placebo dotyczących epizodów depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, sumaryczna częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie kwetiapiny w porównaniu z 3,8% w grupie placebo, pomimo że częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (takich, jak np. akatyzja, zaburzenia pozapiramidowe, drżenia, dyskineza, dystonia, niepokój, mimowolne skurcze mięśniowe, nadmierne pobudzenie psychomotoryczne oraz sztywność mięśniowa) była zasadniczo niższa i nie przekraczała 4% w grupie, w której prowadzono terapię.

W badaniach długookresowych dotyczących schizofrenii oraz zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, sumaryczna częstość występowania zaburzeń pozapiramidowych, pojawiających się w wyniku leczenia, była zbliżona w grupach kwetiapiny i placebo.

Leczenie kwetiapiną było związane z niewielkim zmniejszeniem stężeń hormonów tarczycy, szczególnie całkowitego stężenia T₄ i stężenia wolnej T₄ zależnym od dawki. Niemal we wszystkich przypadkach przerwanie stosowania kwetiapiny związane było z ustąpieniem oddziaływania na stężenie całkowitej tyroksyny i wolnej T₄, niezależnie od czasu trwania terapii. Niewielkie spadki całkowitego stężenia T₃ oraz postaci rT₃ opisywano wyłącznie w przypadku stosowania dużych dawek. Stężenie TBG pozostawało zasadniczo niezmienione, nie obserwowano zwiększenia stężenia TSH w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego, nie wykazano, aby kwetiapina była przyczyną klinicznie istotnej niedoczynności tarczycy.

Dzieci i młodzież (w wieku 10–17 lat)

Takie same działania niepożądane, jak wyżej opisane, dotyczące dorosłych, mogą występować także u dzieci i młodzieży. Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które częściej występowały u dzieci i młodzieży (w przedziale wiekowym 10–17 lat) niż u dorosłych lub które w ogóle nie występowały u dorosłych.

Częstość występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\,000$)

nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Zwiększenie apetytu

Badania diagnostyczne

Bardzo często: Zwiększenie stężenia prolaktyny¹, wzrost ciśnienia krwi²

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Objawy pozapiramidowe³

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Rozdrażnienie⁴

1. Stężenia prolaktyny (u pacjentów poniżej 18 roku życia): $> 20\mu\text{g/l}$ ($> 869,56\text{ pmol/l}$) u mężczyzn; $> 26\mu\text{g/l}$ ($> 1130,428\text{ pmol/l}$) u kobiet. U mniej niż 1% pacjentów wykazano zwiększenie stężenia prolaktyny $> 100\mu\text{g/l}$.
2. W oparciu o znaczące klinicznie progi (wg kryteriów National Institutes of Health) lub wzrost skurczowego ciśnienia krwi ciśnienia o $> 20\text{ mm Hg}$ lub wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi o $> 10\text{ mm Hg}$ dla w dowolnym momencie, w dwóch (trwających od 3 do 6 tygodni) badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży.
3. Patrz punkt 5.1.
4. Uwaga: częstość występowania jest taka sama jak u dorosłych, ale, w porównaniu z dorosłymi, nasilenie może być związane z różnymi następstwami klinicznymi u dzieci i młodzieży.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych opisywano zgony po ostrym przedawkowaniu w dawce 13,6 g, a w okresie po wprowadzeniu do obrotu w małych dawkach, np. 6 g samej kwetiapiny. Jednakże opisywano również przypadek przeżycia po ostrym przedawkowaniu 30 g kwetiapiny. W czasie stosowania produktu po jego dopuszczeniu do obrotu pojawiały się bardzo rzadkie doniesienia na temat przedawkowania samej kwetiapiny, kończącego się zgonem lub śpiączką. Dodatkowo, następujące zdarzenia zostały zgłoszone w sytuacji przedawkowania kwetiapiny (w monoterapii): wydłużenie odstępu QT, drgawki, stan padaczkowy, rabdomioliza, depresja oddechowa, zatrzymanie moczu, splątanie, majaczenie, i / lub pobudzenie.

Pacjenci z rozpoznaną wcześniej ciężką chorobą układu krążenia mogą być obciążeni większym ryzykiem skutków przedawkowania (patrz punkt 4.4).

Na ogół, opisywane objawy były objawami wynikającymi z nasilenia farmakologicznych działań substancji czynnej i obejmowały senność i sedację, tachykardię i hipotonię.

Leczenie przedawkowania

Nie ma specyficznego antidotum dla kwetiapiny. W przypadkach ciężkiego zatrucia zawsze należy rozważać możliwość przedawkowania kilku różnych produktów leczniczych. Zaleca się procedury intensywnej opieki medycznej z ustaleniem i utrzymaniem drożności dróg oddechowych, zapewnieniem właściwej wentylacji i natlenowania, monitorowaniem i podtrzymywaniem czynności układu krążenia. Ponieważ nie badano zapobiegania przenikaniu substancji w przypadku przedawkowania, należy rozważyć przeprowadzenie płukania żołądka może być wskazany w ciężkim

zatruciu i jeśli to możliwe do wykonania w ciągu godziny od spożycia. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadkach przedawkowania kwetiapiny niedociśnienie tętnicze oporne na leczenie należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak podawanie dożylnych płynów i / lub środków sympatykomimetyczne. Należy unikać podawania adrenaliny i dopaminy, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie w sytuacji blokady alfa wywołanej kwetiapiną.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne; pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny, kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym przeciwpsychotycznym produktem leczniczym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit w osoczu krwi człowieka, N-dealkilokwetiapina, działają na dużą grupę receptorów neuroprzekaźników. Kwetiapina oraz N-dealkilokwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów mózgowych serotoniny (5HT₂) oraz dopaminy (D₁ i D₂). Uważa się, że takie połączenie antagonistycznego oddziaływania na receptory, przy bardziej wybiórczym działaniu na receptory 5HT₂ w porównaniu do receptorów D₂, ma związek z klinicznymi właściwościami przeciwpsychotycznymi i niewielkimi pozapiramidowymi działaniami niepożądanymi kwetiapiny. Ponadto, N-dealkilokwetiapina ma duże powinowactwo do transporterów noradrenaliny. Kwetiapina i N-dealkilokwetiapina cechują się również dużym powinowactwem do receptorów histaminergicznych oraz alfa-1-adrenergicznych, z mniejszym powinowactwem do receptorów alfa-2-adrenergicznych oraz receptorów serotoninowych 5HT_{1A}. Kwetiapina nie wykazuje wyraźnego powinowactwa do muskarynowych receptorów cholinergicznych lub receptorów benzodiazepin.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności antypsychotycznej, takich jak test warunkowanego unikania. Blokuje również działanie agonistów dopaminy, co mierzono metodami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi, oraz zwiększa stężenia metabolitu dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂.

W przedklinicznych badaniach predykcyjnych objawów pozapiramidowych, kwetiapina nie przypomina standardowych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych i charakteryzuje się atypowym profilem działania. Kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów dopaminergicznych D₂ w przypadku długotrwałego podawania. Kwetiapina w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂ wywołuje jedynie słaby efekt kataleptyczny. Po długotrwałym podawaniu, kwetiapina wykazuje wybiórcze działanie na układ limbiczny poprzez wywołanie depolaryzacyjnej blokady neuronów mezolimbicznych, lecz nie neuronów układu nigrostriatalnego, zawierających dopaminę. Po podaniu ostrym oraz przewlekłym kwetiapina wykazuje minimalne działanie dystoniczne u kapucynek (*Cebus*) uwrażliwionych działaniem haloperydolu lub nie otrzymujących uprzednio produktów leczniczych. Na podstawie wyników tych testów można przewidywać, że kwetiapina powinna w minimalnym stopniu wywoływać objawy pozapiramidowe. Postawiono również hipotezę, że środki o słabszym działaniu prowokującym wystąpienie objawów pozapiramidowych mogą również z mniejszym prawdopodobieństwem prowadzić do wystąpienia późnych dyskinezji (patrz punkt 4.8).

Stopień, w jakim metabolit, N-dealkilokwetiapina, przyczynia się do farmakologicznej aktywności kwetiapiny u ludzi, nie jest znany.

Skuteczność kliniczna

Wyniki trzech badań klinicznych z grupą kontrolną placebo u pacjentów ze schizofrenią, z zastosowaniem zmiennych dawek kwetiapiny, nie wykazały różnic między grupą kwetiapiny a grupą placebo w zakresie częstości występowania objawów pozapiramidowych ani konieczności jednoczesnego stosowania antycholinergiczných produktów leczniczych. Badanie z grupą kontrolną placebo, z oceną stałych dawek kwetiapiny w zakresie od 75 mg do 750 mg nie wykazało zwiększenia objawów pozapiramidowych ani jednoczesnego stosowania antycholinergiczných produktów leczniczych.

Wyniki czterech badań klinicznych z grupą kontrolną, w których oceniano dobowe dawki kwetiapiny do 800 mg w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów maniakalnych, przy czym w dwóch badaniach stosowano kwetiapinę w monoterapii a w dwóch w terapii skojarzonej z litem lub solą semisodową kwasu walproinowego, nie wykazały różnic między grupami leczonymi kwetiapiną i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania antycholinergiczných produktów leczniczych. Brak indukcji objawów pozapiramidowych uważany jest za cechę atypowych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych.

W badaniach z grupą kontrolną placebo u pacjentów w podeszłym wieku z chorobami psychicznymi w przebiegu otępienia, częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu krążenia na 100 pacjentów na rok nie była wyższa wśród pacjentów leczonych kwetiapiną niż pacjentów, którzy otrzymywali placebo.

Inaczej niż w przypadku wielu innych leków przeciwpsychotycznych, kwetiapina nie prowadzi do utrzymującego się podwyższonego stężenia prolaktyny we krwi, co uznawane jest za jedną z cech atypowych leków przeciwpsychotycznych. W badaniu klinicznym z wielokrotnym podaniem stałej dawki u pacjentów ze schizofrenią, nie stwierdzono różnic stężeń prolaktyny w momencie ukończenia badania między kwetiapiną w pełnym zakresie zalecanych dawek a placebo.

W leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych, kwetiapina cechowała się skuteczniejszym od placebo działaniem w łagodzeniu objawów maniakalnych po 3 oraz 12 tygodniach, w dwóch badaniach z oceną monoterapii. Brak jest danych pochodzących z badań długookresowych, wykazujących skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu kolejnym epizodom maniakalnym lub depresyjnym. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny w połączeniu z solą semisodową kwasu walproinowego lub z solami litu w umiarkowanych lub ciężkich epizodach maniakalnych, w 3. i 6. tygodniu, są ograniczone. Terapia łączona była jednak dobrze tolerowana. Na podstawie uzyskanych danych wykazano efekt addytywny w 3. tygodniu. W drugim badaniu nie udało się wykazać efektu addytywnego w 6. tygodniu. Brak jest danych dotyczących leczenia łączonego po 6 tygodniach. Średnia mediana dawek kwetiapiny stosowanych w ostatnim tygodniu u pacjentów reagujących na leczenie wynosiła około 600 mg na dobę, a około 85% pacjentów reagujących na terapię mieściło się w zakresie dawki między 400 a 800 mg na dobę.

W 4 badaniach klinicznych trwających 8 tygodni, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I lub II, kwetiapina w dawce 300 mg lub 600 mg była znamienne skuteczniejsza niż placebo, odnośnie uzyskanych wyników leczenia: średnia poprawa w skali MADRS, zdefiniowana jako przynajmniej 50% poprawa w całkowitej ocenie wg skali MADRS, w porównaniu do pierwszorazowej oceny. Nie wykazano różnicy siły działania między pacjentami, którzy otrzymywali 300 mg kwetiapiny a pacjentami otrzymującymi dawkę 600 mg.

W fazie kontynuowania, w dwóch z tych badań wykazano, że długookresowa terapia pacjentów, którzy zareagowali na 300 lub 600 mg kwetiapiny, była skuteczna w porównaniu do leczenia za pomocą placebo odnośnie objawów depresji, ale nie objawów manii.

W dwóch badaniach dotyczących profilaktyki nawrotów, w których oceniano kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z epizodami manii, depresji lub mieszanymi, połączenie

z kwetiapiną było skuteczniejsze w wydłużaniu czasu do nawrotu epizodu związanego ze zmianą nastroju (epizod maniackalny, mieszany lub depresyjny), w porównaniu do leków stabilizujących nastrój stosowanych w monoterapii. Kwetiapina była podawana dwa razy na dobę, w całkowitej dawce 400 mg do 800 mg na dobę, jako terapia łączona z solami litu lub z kwasem walproinowym.

W badaniach klinicznych wykazano, że kwetiapina działa skutecznie, gdy podaje się ją dwa razy w ciągu doby, pomimo że farmakokinetyczny okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Potwierdzono to również danymi z pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography* – PET), w których stwierdzono, że w przypadku kwetiapiny połączenie z receptorami 5HT₂ i D₂ utrzymuje się przez okres do 12 godzin. Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności dawek większych niż 800 mg na dobę.

Długookresowa skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom nie była weryfikowana z wykorzystaniem badań klinicznych ze ślepą próbą. W badaniach otwartych u chorych na schizofrenię, kwetiapina działała skutecznie w utrzymywaniu poprawy klinicznej w trakcie kontynuowania terapii u pacjentów, którzy zareagowali na leczenie wstępne, co wskazuje na działanie w pewnym stopniu długookresowe.

W badaniach z grupą kontrolną placebo dotyczących monoterapii u pacjentów z początkową liczbą granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$, częstość występowania przynajmniej jednorazowego epizodu zmniejszenia liczby neutrofilów $<1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,72% pacjentów leczonych kwetiapiną, w porównaniu do 0,73% pacjentów leczonych placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (z grupą kontrolną placebo, otwartych, z czynną substancją porównawczą; u pacjentów z początkową liczbą granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$), częstość występowania przynajmniej jednorazowego epizodu z liczbą granulocytów obojętnochłonnych $<0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% pacjentów leczonych kwetiapiną i 0% pacjentów leczonych placebo, a częstość występowania $\geq 0,5$ do $<1,0 \times 10^9/l$ wynosiła 0,75% pacjentów w grupie leczonej kwetiapiną a 0,11% w grupie pacjentów leczonych placebo.

Dzieci i młodzież (w wieku 10–17 lat)

Skuteczność i bezpieczeństwo kwetiapiny było badane w trzytygodniowych, z grupą kontrolną placebo, badaniach klinicznych dotyczących manii (n=284 pacjentów z USA, w wieku 10–17 lat). Około 45% pacjentów z tej populacji miało dodatkowo zdiagnozowane ADHD. Dodatkowo przeprowadzono 6-tygodniowe, badanie kliniczne z grupą kontrolną placebo dotyczącym schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13–17 lat). W obu badaniach pacjenci, którzy nie wykazywali odpowiedzi klinicznej na leczenie kwetiapiną byli wykluczani z badania. Leczenie rozpoczynało się od dawki 50 mg na dobę, w drugim dniu zwiększane było do 100 mg na dobę. Następnie dawka była dostosowywana do odpowiedniego sposobu leczenia (w manii 600 mg na dobę, w schizofrenii 400–800 mg na dobę), zwiększając dawkę o 100 mg na dobę, dwa do trzech razy na dobę.

W badaniu nad leczeniem manii różnica średniej zmiany LS wskaźnika całkowitego YMRS od wartości początkowej (grupa substancji czynnej minus grupa placebo) wynosiła -5,21 po podawaniu kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę oraz -6,56 po podawaniu kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę. Wskaźniki odpowiedzi (poprawa YMRS o $\geq 50\%$) wynosiły 64% w grupie kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę, 58% w grupie kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę i 37% w ramieniu placebo.

W badaniu nad leczeniem schizofrenii różnica średniej zmiany LS wskaźnika całkowitego PANSS od wartości początkowej (grupa substancji czynnej minus grupa placebo) wynosiła -8,16 po podawaniu kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę oraz -9,29 w grupie kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Zarówno schemat z małą dawką kwetiapiny (400 mg na dobę), jak i schemat z dużą dawką (800 mg na dobę) był bardziej skuteczny pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią, zdefiniowaną jako zmniejszenie ogólnego wskaźnika PANSS o $\geq 30\%$. Zarówno stosowanie w manii, jak i w większych dawkach w schizofrenii było związane z mniejszymi wskaźnikami odpowiedzi.

Brak danych na temat długotrwałego efektu albo zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

W badaniu bez ślepej próby, w okresie dalszej obserwacji po badaniach nad stosowaniem w leczeniu

fazy ostrej, trwającej 26 tygodni (n= 380 pacjentów), z zastosowaniem kwetiapiny w zmiennych dawkach od 400 do 800 mg na dobę, dostarczyły dodatkowych danych w zakresie bezpieczeństwa stosowania. U dzieci i młodzieży zgłaszano zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Ponadto, u dzieci i młodzieży zgłaszano częściej niż u pacjentów dorosłych zwiększenie apetytu, objawy pozapiramidowe i zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy krwi (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W krótkotrwałym badaniu nad monoterapią, z grupą kontrolną placebo, z udziałem młodzieży (w wieku 13 do 17 lat) ze schizofrenią, skumulowana częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% w grupie kwetiapiny i 5,3% w grupie placebo. Jednakże, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, drżenia, zaburzeń pozapiramidowych, hipokinezy, niepokoju, nadaktywności psychomotorycznej, sztywności mięśni, dyskinezy) nie przekraczała 4,1% w żadnej z grup leczenia. W krótkotrwałym badaniu nad monoterapią, z grupą kontrolną placebo, z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku 10 do 17 lat) z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, skumulowana częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 3,6% w grupie kwetiapiny oraz 1,1% w grupie placebo. W długotrwałym badaniu bez ślepej próby, z udziałem chorych na schizofrenię i zaburzenie afektywne dwubiegunowe, skumulowana częstość występowania objawów pozapiramidowych wymagających terapii wynosiła 10%.

Zwiększenie masy ciała

W krótkotrwałym badaniu klinicznym z udziałem młodzieży (w wieku 10 do 17 lat), u 17% pacjentów przyjmujących kwetiapinę oraz u 2,5% pacjentów przyjmujących placebo wystąpiło zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$. Po uwzględnieniu korekty na prawidłowe zwiększenie masy ciała po dłuższym okresie, jako kryterium zmiany klinicznie istotnej uznano zwiększenie wskaźnika masy ciała o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego względem wartości początkowej; kryterium to spełniało 18,3% pacjentów, którzy przyjmowali kwetiapinę przez co najmniej 26 tygodni.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie kliniczne

W krótkotrwałych badaniach z grupą kontrolną placebo, z udziałem dzieci i młodzieży ze schizofrenią częstość występowania zdarzeń związanych z próbą samobójczą 1,4% (2/147) w grupie kwetiapiny i 1,3% (1/75) w grupie placebo, wśród chorych w wieku <18 lat. W krótkotrwałych badaniach z grupą kontrolną placebo, z udziałem pacjentów pediatrycznych w wieku <18 lat z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, częstość występowania zdarzeń związanych z próbą samobójczą wynosiła 1,0% (2/193) w grupie kwetiapiny i 0% (0/90) w grupie placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym kwetiapina szybko się wchłania i jest w znacznym stopniu metabolizowana. Przyjmowanie pokarmu nie ma istotnego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Kwetiapina w 83% wiąże się z białkami osocza. Szczytowe stężenie molarne czynnego metabolitu N-dealkilokwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi 35% obserwowanego stężenia kwetiapiny. Okresy półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i N-dealkilokwetiapiny wynosiły odpowiednio około 7 i 12 godzin.

Farmakokinetyka kwetiapiny i N-dealkilokwetiapiny jest liniowa w zakresie zarejestrowanego dawkowania. Nie stwierdza się różnic zależnych od płci.

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 osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m²) średni osoczowy klirens kwetiapiny był zmniejszony o około 25%, lecz poszczególne wartości klirensu były w zakresie wartości u osób bez zaburzeń czynności nerek. Średnia frakcja molowa dawki wolnej kwetiapiny i czynnego metabolitu osocza ludzkiego, N-dealkilokwetiapiny, wydalana w moczu wynosi $<5\%$.

Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. Po doustnym przyjęciu pojedynczej dawki

kwetiapiny znakowanej izotopem promieniotwórczym mniej niż 5% dawki wydalą się z moczem lub stolcem w postaci niezmienionej. Około 73% radioaktywności stwierdza się w moczu a 21% w kale. Średnia wartość klirensu kwetiapiny w osoczu zmniejsza się o około 25% u osób z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby (stabilna postać poalkoholowej marskości wątroby). Ponieważ kwetiapina w dużej mierze metabolizowana jest w wątrobie, należy oczekiwać podwyższonych stężeń leku w osoczu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Może być konieczne indywidualne dostosowanie dawki leku w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny przez układ enzymatyczny cytochromu P450 jest izoenzym CYP 3A4. N-dealkilokwetiapina, jest wytwarzana i eliminowana głównie z udziałem CYP3A4.

Wykazano, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym N-dealkilokwetiapina) jest umiarkowanymi inhibitorami izoenzymów cytochromu P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4) w warunkach *in vitro*. Inhibicja CYP w warunkach *in vitro* obserwowana była wyłącznie w stężeniach około 5 do 50 razy większych od obserwowanych w osoczu dla zakresu dawek od 300 do 800 mg na dobę u ludzi. Na podstawie tych wyników *in vitro* wydaje się mało prawdopodobne, aby stosowanie kwetiapiny jednocześnie z innymi produktami leczniczymi powodowało istotne klinicznie zahamowanie przez jeden produkt leczniczy metabolizmu drugiego poprzez cytochrom P450. Na podstawie wyników badań na zwierzętach wydaje się, że kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. Jednakże w badaniu oceniającym specyficzne interakcje w grupie pacjentów z zaburzeniami psychicznymi nie wykazano wzrostu aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Dzieci i młodzież (w wieku 10–17 lat)

Dane farmakokinetyczne uzyskano w badaniu prowadzonym na 9 dzieciach w wieku 10–12 lat i 12 nastolatkach, którzy przyjmowali kwetiapinę w dawce 400 mg dwa razy na dobę. W stanie równowagi znormalizowane względem dawki stężenia kwetiapiny w osoczu u dzieci i młodzieży (w wieku 10–17 lat) były na ogół analogiczne, jak u dorosłych, chociaż C_{max} u dzieci było wyższe niż obserwowane u dorosłych. AUC i C_{max} aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe i w przybliżeniu wynosiły odpowiednio 62% i 49% u dzieci (w wieku 10–12 lat) i odpowiednio 28% i 14% u nastolatków (w wieku 13–17 lat), w porównaniu z dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dowodów na genotoksyczność w serii badań *in vitro* i *in vivo*.

U zwierząt laboratoryjnych, w przypadku klinicznie istotnego poziomu ekspozycji obserwowano następujące odchylenia, które jak dotychczas nie zostały potwierdzone w długookresowych badaniach klinicznych: u szczurów obserwowano odkładanie się barwnika w gruczole tarczowym, a u makaków jawańskich *Cynomolgus* przerost komórek pęcherzyków tarczycy, spadek stężenia T_3 w surowicy, spadek stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek; u psów dochodziło do zmętnienia soczewki oka i zaćmy.

Biorąc pod uwagę te wyniki, korzyści z leczenia kwetiapiną należy rozważyć w kontekście ryzyka dla bezpieczeństwa pacjenta.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon 30

Magnezu stearynian

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Otoczka tabletki (25 mg)

Tytanu dwutlenek (E171)

Hypromeloza 6 cP

Makrogol 400

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Otoczka tabletki (100 mg)

Tytanu dwutlenek (E171)

Hypromeloza 6 cP

Makrogol 6000

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Talk

Otoczka tabletki (200 mg)

Tytanu dwutlenek (E171)

Hypromeloza 3 cP

Hypromeloza 5 cP

Makrogol 400

Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczegółowych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku

1, 3, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 w opakowaniu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Butelki z HDPE z zakrętką z polipropylenu (PP)

60, 84, 90, 98, 100, 250, 500, 1000 w opakowaniu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Generics [UK] Limited

Station Close, Potters Bar

Hertfordshire, EN6 1TL

Wielka Brytania

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