

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NANTARID, 25 mg, tabletki powlekane
NANTARID, 100 mg, tabletki powlekane
NANTARID, 200 mg, tabletki powlekane
NANTARID, 300 mg, tabletki powlekane

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Nantarid, 25 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera kwetiapiny fumaran w ilości odpowiadającej 25 mg kwetiapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki zawiera 1 mg laktozy jednowodnej.

Nantarid, 100 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera kwetiapiny fumaran w ilości odpowiadającej 100 mg kwetiapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki zawiera 4 mg laktozy jednowodnej.

Nantarid, 200 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera kwetiapiny fumaran w ilości odpowiadającej 200 mg kwetiapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki zawiera 8 mg laktozy jednowodnej.

Nantarid, 300 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera kwetiapiny fumaran w ilości odpowiadającej 300 mg kwetiapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki zawiera 12 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Nantarid, 25 mg, tabletki powlekane:

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane koloru brzoskwiniowego.

Nantarid, 100 mg, tabletki powlekane:

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane koloru żółtego z linią podziału po jednej stronie*.

Nantarid, 200 mg, tabletki powlekane:

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane koloru białego.

Nantarid, 300 mg, tabletki powlekane:

Białe tabletki powlekane w kształcie kapsułek z linią podziału po jednej stronie*.

* Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nantarid jest wskazany w leczeniu:

- Schizofrenii

- Choroby dwubiegunowej, w tym:

- epizodów maniakalnych związanych z chorobą dwubiegunową,
- epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej,
- zapobieganie nawrotom choroby dwubiegunowej u pacjentów z epizodami depresji, manii lub mieszanych, którzy reagowali na leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

Leczenie schizofrenii:

Całkowita dawka dobową przez pierwsze 4 dni leczenia wynosi 50 mg kwetiapiny (Dzień 1.), 100 mg kwetiapiny (Dzień 2.), 200 mg kwetiapiny (Dzień 3.) oraz 300 mg kwetiapiny (Dzień 4.).

Od 4. dnia dawkę należy stopniowo zwiększać, aż do zwykle skutecznej dawki w zakresie od 300 do 450 mg kwetiapiny na dobę. W zależności od reakcji klinicznej i tolerancji pacjenta na lek, dawkę można dostosowywać w zakresie od 150 do 750 mg kwetiapiny na dobę.

Leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów maniakalnych 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.) oraz 400 mg (Dzień 4.). Następnie można dalej zwiększać dawkę do 800 mg kwetiapiny na dobę w 6. dniu, przy czym dawkę należy zwiększać o nie więcej niż 200 mg na dobę. W zależności od reakcji klinicznej i tolerancji pacjenta na lek dawkę można dostosowywać w zakresie od 200 mg do 800 mg kwetiapiny na dobę. Zwykle skuteczna dawka lecznicza wynosi od 400 do 800 mg na dobę.

Leczenie epizodów depresyjnych związanych z chorobą dwubiegunową:

Produkt leczniczy Nantarid należy stosować raz na dobę, na noc. Przez pierwsze cztery dni leczenia całkowite dobowe dawki wynoszą odpowiednio: 50 mg (Dzień 1.), 100 mg (Dzień 2.), 200 mg (Dzień 3.) i 300 mg (Dzień 4.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg.

W badaniach klinicznych nie wykazano dodatkowych korzyści w grupie stosującej dawkę 600 mg w porównaniu z grupą stosującą 300 mg (patrz punkt 5.1). Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści ze stosowania dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być zalecane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby dwubiegunowej. Badania kliniczne wykazały, że u niektórych pacjentów należy rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do 200 mg z powodu złej tolerancji leku.

Zapobieganie nawrotom epizodów depresji, manii lub mieszanych w przebiegu choroby dwubiegunowej:

W celu zapobiegania nawrotom epizodów depresji, manii lub mieszanych epizodów w chorobie dwubiegunowej, pacjenci, u których opanowano po zastosowaniu kwetiapiny objawy choroby

dwubiegunowej w ostrej fazie, powinni kontynuować przyjmowanie leku w tej samej dawce. Dawkę kwetiapiny należy ustalić indywidualnie, w zakresie od 300 mg do 800 mg na dobę, podawaną dwa razy dziennie, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. Ważne jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki w leczeniu podtrzymującym.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych, kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie podawania. Może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki kwetiapiny i stosowania mniejszej dawki dobowej w porównaniu do dawek stosowanych u pacjentów młodszych, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. Średni osoczowy klirens kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu do wartości u młodszych pacjentów.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo zaprezentowane są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania leku u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie podawania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg kwetiapiny na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta, dawkę można zwiększać codziennie o 25 do 50 mg, aż do uzyskania skutecznej dawki.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Nantarid należy stosować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

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

Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie inhibitorów układu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, azolowe leki przeciwgrzybicze, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwetiapina posiada kilka wskazań do stosowania i dlatego profil bezpieczeństwa należy rozważyć w odniesieniu do diagnozy pacjenta oraz stosowanej przez niego dawki.

Dzieci i młodzież (w wieku od 10 do 17 lat)

Nie jest wskazane stosowanie kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ma danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa, określonego u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży

występowały z większą częstością (zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy i objawy pozapiramidowe). Ponadto, wystąpiło działanie niepożądane, które nie było znane wcześniej z badań na dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego.

Ponadto, nie badano skutków długotrwałego (powyżej 26 tygodni) stosowania kwetiapiny na wzrost i dojrzewanie. Nie jest znany także długoterminowy wpływ na ich rozwój poznawczy i behawioralny.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży leczonych kwetiapiną wykazano, że stosowanie kwetiapiny było związane z większą częstością występowania objawów pozapiramidowych (ang. Extrapyramidal symptoms - EPS) w porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii i manii w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń 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.

Dodatkowo, z powodu znanych czynników ryzyka związanych z leczoną chorobą, lekarze powinni rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po gwałtownym przerwaniu leczenia kwetiapiną.

Inne choroby psychiczne, w których stosowana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń związanych z próbami samobójczymi. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

U pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znaczny stopień skłonności samobójczych, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza badań klinicznych kontrolowanych placebo nad produktami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne, w porównaniu do placebo.

Podczas leczenia, szczególnie na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, zwłaszcza z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów (młodszych niż 25 lat), którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%).

Objawy pozapiramidowe:

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (EPS) w

porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Stosowaniu kwetiapiny towarzyszył rozwój akatyzi, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub przykrym niepokojem i potrzebą ruchu, które często związane są z niemożliwością siedzenia lub stania w miejscu. Wystąpienie tych objawów jest bardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których rozwiną się te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne:

Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kwetiapiny. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub rozwinąć po przerwaniu terapii (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy:

Leczenie kwetiapiną związane było z występowaniem senności i związanych z nią objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z epizodami depresji w chorobie dwubiegunowej, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych 3 dni leczenia i miały przede wszystkim nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Pacjenci z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt lekarskich podczas pierwszych minimum 2 tygodni od wystąpienia senności, lub do czasu poprawy i może być konieczne rozważenie przerwania leczenia.

Leczeniu kwetiapiną towarzyszyło niedociśnienie ortostatyczne i związane z tym zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które podobnie jak senność występują zwykle w początkowej fazie zwiększania dawki. Może to zwiększyć częstość przypadkowych urazów (upadki), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego należy poradzić pacjentom zachowanie ostrożności do czasu, aż nie poznają możliwych działań leku.

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznanymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu lub innymi stanami predysponującymi do niedociśnienia tętniczego. Kwetiapina może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki, dlatego też jeśli ono wystąpi należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie. Wolniejsze zwiększenie dawki można rozważyć u pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Napady padaczkowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnic w częstości występowania napadów padaczkowych pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących kwetiapinę, a grupą otrzymującą placebo. Brak jest danych dotyczących częstości występowania napadów padaczkowych u pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność stosując lek u pacjentów, u których występowały napady padaczkowe w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Złośliwy zespół neuroleptyczny związany jest ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym również kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyniny. W razie ich wystąpienia należy przerwać stosowanie kwetiapiny i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny niezbyt często zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii

wystąpiła w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. Nie stwierdzono bezpośredniej zależności od dawki. Z doświadczenia po dopuszczeniu leku do obrotu wynika, iż po przerwaniu terapii kwetiapiną leukopenia i (lub) neutropenia ustępowały. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka neutropenii są: mała liczba białych krwinek (ang. White Blood Cell WBC) przed rozpoczęciem leczenia oraz neutropenia wywołana przez leki w wywiadzie. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych infekcji oraz kontrolować liczbę neutrofilów (aż do przekroczenia wartości $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Interakcje

Patrz również punkt 4.5.

Równoczesne podawanie kwetiapiny z silnymi lekami zwiększającymi aktywność enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina czy fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną.

U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, leczenie kwetiapiną można rozpocząć jedynie w przypadku, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przewyższają ryzyko związane z przerwaniem leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i, jeśli jest to konieczne, lek ten można zastąpić lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

Masa ciała

U pacjentów leczonych kwetiapiną stwierdzano zwiększenie masy ciała. Należy monitorować tę zmianę i odpowiednio postępować, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia

Rzadko dochodziło do hiperglikemii i (lub) rozwoju lub zaostrzenia objawów cukrzycy, w pojedynczych przypadkach związanych z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków zakończonych zgonem (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach, opisywano wcześniej występujące zwiększenie masy ciała, które może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, w tym kwetiapiną, należy obserwować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierne łaknienie i osłabienie). Pacjentów z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy należy obserwować regularnie pod kątem pogorszenia kontroli stężenia glukozy. Regularnie należy kontrolować masę ciała.

Lipidy

W badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL i całkowitego cholesterolu oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL (patrz punkt 4.8). W przypadku zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Ryzyko metaboliczne

Obserwowane w badaniach klinicznych zmiany masy ciała, stężenia glukozy (patrz hiperglikemia) i lipidów we krwi mogą być przyczyną pogorszenia profilu ryzyka metabolicznego u poszczególnych pacjentów (nawet u tych, z prawidłowymi wartościami powyższych parametrów na początku badania), co wymaga właściwego postępowania klinicznego (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych i podczas stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, nie wykazano związku stosowania kwetiapiny z trwałym wydłużeniem odstępu QT. Po wprowadzeniu do obrotu, zaobserwowano wydłużenie odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku

innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy również zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny z lekami mogącymi wydłużać odstęp QT lub jednocześnie z lekami neuroleptycznymi, szczególnie 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).

Odstawienie

Po nagłym przerwaniu podawania kwetiapiny, obserwowano ostre objawy odstawienia, takie jak: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Wskazane jest stopniowe odstawianie leku przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Kwetiapina nie jest dopuszczona do stosowania u pacjentów z psychozą związaną z demencją.

W randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo obserwowano około trzykrotne zwiększenie ryzyka naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych u pacjentów z otępieniem, stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne. Nie jest znany mechanizm zwiększenia tego ryzyka. Nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych populacjach pacjentów. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

W metaanalizie dotyczącej atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazano, iż u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem ryzyko zgonu jest zwiększone w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Jednakże, w dwóch 10-tygodniowych kontrolowanych placebo badaniach dotyczących kwetiapiny, przeprowadzonych w tej samej populacji pacjentów (n=710; średnia wieku: 83 lata, w granicach wieku: 56-99 lat) częstość występowania zgonów w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiła 5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Pacjenci biorący udział w tych badaniach umierali z różnych przyczyn, zgodnie z przewidywaniami dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie dowiedziono związku przyczynowego pomiędzy leczeniem kwetiapiną, a zgonami wśród pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

Dysfagia

Podczas stosowania kwetiapiny zgłaszano przypadki dysfagii (patrz punkt 4.8). Kwetiapinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia kwetiapiną należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Zapalenie trzustki

Zgłaszano występowanie zapalenia trzustki podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu, jednakże nie dowiedziono istnienia związku przyczynowego. Wśród zgłoszeń otrzymanych po dopuszczeniu leku do obrotu, u wielu pacjentów obecne były czynniki, które są związane z występowaniem zapalenia trzustki, takie jak podwyższone stężenie trójglicerydów (patrz punkt 4.4 Lipidy), kamienie żółciowe oraz spożywanie alkoholu.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowanych jednocześnie kwetiapiny i mieszaniny kwasu walproinowego z walproinianem sodu lub litu w ostrych epizodach manii o umiarkowanym i ciężkim nasileniu są

ograniczone; jednak leczenie skojarzone było dobrze tolerowane (patrz punkt 4.8 i 5.1). Dane wykazały działanie addytywne w 3. tygodniu.

Laktoza

Tabletki produktu leczniczego Nantarid zawierają laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Biorąc pod uwagę działanie kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem cytochromu P450. W badaniu dotyczącym interakcji u zdrowych ochotników jednoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4, zwiększało 5- do 8-krotnie AUC kwetiapiny. Z tego względu przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4. Nie zaleca się również spożywania soku grejpfrutowego podczas terapii kwetiapiną.

W badaniu wielokrotnego podawania leku, mającym na celu ocenę farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed oraz w trakcie leczenia karbamazepiną (znanym induktorem enzymów wątrobowych), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ogólnoustrojowej ekspozycji na kwetiapinę (mierzonej jako pole pod krzywą -AUC) w porównaniu do 13% ekspozycji podczas podawania samej kwetiapiny, choć u niektórych pacjentów obserwowano silniejsze działanie. W wyniku tej interakcji może wystąpić mniejsze stężenie leku w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało istotne zwiększenie klirensu kwetiapiny o ok. 450%. Leczenie kwetiapiną można rozpocząć u pacjentów otrzymujących lek indukujący enzymy wątrobowe jedynie w przypadku, jeśli w opinii lekarza korzyść z leczenia kwetiapiną przewyższa ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym aktywność enzymów wątrobowych. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w leczeniu lekiem indukującym enzymy wątrobowe były przeprowadzane stopniowo, a jeśli zachodzi taka potrzeba, był on zastąpiony lekiem nieindukującym aktywności enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu) (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się istotnie podczas równoczesnego podawania leków przeciwdepresyjnych: imipraminy (znany inhibitor CYP 2D6) lub fluoksetyny (znany inhibitor CYP 3A4 i CYP 2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się istotnie podczas równoczesnego podawania leków przeciwpsychotycznych: rysperydonu lub haloperydolu. Równoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o ok. 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa zmianom podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie zmieniała się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie ulegała istotnym klinicznie zmianom podczas jednoczesnego stosowania tych leków.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktami leczniczymi często stosowanymi w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstęp QT.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wyniku testu immunologicznego dla metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów, którzy stosowali kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie kwestionowanego wyniku przez wykonanie odpowiedniego badania chromatograficznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kwetiapiny u kobiet w ciąży. Dotychczas w badaniach na zwierzętach nie wykazano szkodliwego wpływu, jednakże nie badano potencjalnego wpływu na oczy płodu. Z tego powodu kwetiapina może być stosowana w ciąży jedynie wtedy, gdy korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko.

Po urodzeniu, noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapinę) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia karmienia. Dlatego należy starannie kontrolować stan noworodków.

Istnieją publikacje opisujące wydzielanie kwetiapiny do mleka kobiecego, jednakże dane dotyczące stopnia wydzielania były sprzeczne. Dlatego też, kobietom karmiącym piersią zaleca się unikanie karmienia piersią podczas stosowania kwetiapiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na główne działanie kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, może ona zaburzać wykonywanie czynności wymagające pełnej sprawności psychicznej. Dlatego należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili samochodu ani nie obsługiwali maszyn do czasu poznania indywidualnej wrażliwości na lek.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (ang. Adverse Drug Reactions - ADR) kwetiapiny należą senność, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, lekkie osłabienie, zaparcie, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, leczenie kwetiapiną może wywoływać takie działania niepożądane, jak zwiększenie masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia oraz obrzęk obwodowy.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem kwetiapiną zostały przedstawione poniżej zgodnie z zaleceniami Rady Międzynarodowych Organizacji Medycznych (CIOMS III Working Group 1995).

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawiono następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

<i>Bardzo często</i>	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ²³
<i>Często:</i>	Leukopenia ²⁷ , zmniejszenie liczby neutrofili, eozynofilia ²⁸
<i>Niezbyt często:</i>	Trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi ¹⁴
<i>Rzadko:</i>	Agranulocytoza ²⁹
<i>Nieznana:</i>	Neutropenia ¹

Zaburzenia układu immunologicznego

<i>Niezbyt często:</i>	Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)
<i>Bardzo rzadko:</i>	Reakcja anafilaktyczna ⁶

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawiono następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: Hiperprolaktynemia¹⁶, zmniejszenie stężenia całkowitego T₄²⁵, zmniejszenie stężenia wolnego T₄²⁵, zmniejszenie stężenia całkowitego T₃²⁵, zwiększenie stężenia TSH²⁵
Niezbyt często: Zmniejszenie stężenia wolnego T₃²⁵, niedoczynność tarczycy²²
Bardzo rzadko: Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy^{11,31}, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu LDL)^{12,31}, Zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL^{18,31}, zwiększenie masy ciała^{9,31}
Często: Zwiększone łaknienie, zwiększenie stężenia glukozy we krwi aż do stężenia hiperglikemicznego^{7,31}
Niezbyt często: Hiponatremia²⁰, cukrzyca^{1,5,6}
Rzadko: Zespół metaboliczny³⁰

Zaburzenia psychiczne

Często: Nietypowe sny i koszmary senne
 Myśli i zachowania samobójcze²¹
Rzadko: Somnambulizm i reakcje pochodne, takie jak mówienie podczas snu i zespół jedzenia nocnego

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 padaczki¹, zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy^{1,6}

Zaburzenia serca

Często: Tachykardia⁴, kołatanie serca²⁴
Niezbyt często: Wydłużenie odstępu QT^{1,13,19}

Zaburzenia oka

Często: Niewyraźne widzenie

Zaburzenia naczyńiowe

Często: Niedociśnienie ortostatyczne^{4,17}
Rzadko: Choroba zakrzepowo-zatorowa żył¹

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Zapalenie błony śluzowej nosa, duszność²⁴

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Suchość w jamie ustnej
Często: Zaparcia, niestrawność, wymioty²⁶
Niezbyt często: Dysfagia⁸
Rzadko: Zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)³, zwiększenie poziomu gamma-GT³
Rzadko: Żółtaczka⁶, zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawiono następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).	
<i>Bardzo rzadko:</i>	Obrzęk naczynioruchowy ⁶ , zespół Stevensa-Johnsona ⁶
<i>Nieznana:</i>	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
<i>Bardzo rzadko:</i>	Rabdomioliza
<i>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</i>	
<i>Nie znana</i>	Zespół objawów odstawiennych u noworodka (patrz punkt 4.6)
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
<i>Niezbyt często:</i>	Zaburzenia seksualne
<i>Rzadko:</i>	Priapizm, wyciek mleka poza okresem karmienia, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
<i>Bardzo często</i>	Objawy odstawienne ^{1, 10}
<i>Często:</i>	Łagodne osłabienie, obrzęki obwodowe, rozdrażnienie, gorączka
<i>Rzadko:</i>	Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia
<i>Badania diagnostyczne</i>	
<i>Rzadko</i>	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej ¹⁵

1. Patrz punkt 4.4.
2. Senność może wystąpić zwykle podczas dwóch pierwszych tygodni leczenia i zwykle ustępuje w trakcie dalszego podawania kwetiapiny.
3. U niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę obserwowano bezobjawowe zwiększenie (zmiana od wartości prawidłowych do $> 3x$ górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe) aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT) lub gamma-GT w surowicy. Na ogół zmiany te ustępowały podczas dalszego leczenia kwetiapiną.
4. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, blokujących receptory alfa-1-adrenergiczne, kwetiapina może często wywołać niedociśnienie ortostatyczne połączone z zawrotami głowy, tachykardią oraz, u niektórych pacjentów z omdleniami, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
5. Bardzo rzadko obserwowano przypadki nasilenia przebiegu istniejącej cukrzycy.
6. Częstości występowania powyższych działań niepożądanych obliczono na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu dla kwetiapiny w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu.
7. Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu.
8. Zwiększenie częstości występowania dysfagii po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu do placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.
9. W oparciu o $> 7\%$ wzrost masy ciała w porównaniu z wartością wyjściową. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia.
10. Następujące objawy odstawienia najczęściej obserwowano w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość tych reakcji zmniejszyła się znacząco po 1 tygodniu od przerywania leczenia.
11. Stężenie trójglicerydów ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci w wieku ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci w wieku < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.

12. Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci w wieku ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci w wieku < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Wzrost stężenia cholesterolu LDL o ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) obserwowany był bardzo często. Średnia zmiana stężenia u pacjentów, u których obserwowano ten wzrost, wynosiła 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
13. Patrz tekst poniżej.
14. Liczba płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/l$ przynajmniej w jednym badaniu.
15. W oparciu o zgłoszenia działań niepożądanych podczas badań klinicznych dotyczących zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej niezwiązanego ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
16. Stężenie prolaktyny (pacjenci w wieku > 18 lat): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) u mężczyzn; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
17. Może prowadzić do upadków.
18. Stężenie cholesterolu HDL: < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) u mężczyzn; < 50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
19. Częstość występowania u pacjentów, u których następuje przesunięcie odcinka QT z < 450 milisekund do ≥ 450 milisekund z ≥ 30 milisekundowym wzrostem. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących stosowania kwetiapiny średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów z klinicznie znaczącym przesunięciem odcinka QT były podobne w grupach przyjmujących kwetiapinę i placebo.
20. Zmiana stężenia w zakresie od > 132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l przynajmniej w jednym badaniu.
21. Podczas leczenia kwetiapiną lub zaraz po przerwaniu stosowania leku obserwowano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 i 5.1).
22. Patrz punkt 5.1.
23. U 11% pacjentów biorących udział we wszystkich, włączając otwarte, badaniach nad kwetiapiną, zaobserwowano przynajmniej jeden przypadek zmniejszenia stężenia hemoglobiny do ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) u mężczyzn i ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) u kobiet. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny za każdym razem wynosiło $-1,50$ g/dl.
24. Zgłoszenia te występowały często razem z tachykardią, zawrotami głowy, niedociśnieniem ortostatycznym i (lub) współistniejącą chorobą serca i (lub) układu oddechowego.
25. Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym okresie po rozpoczęciu badania we wszystkich badaniach. Zmiany wartości stężenia całkowitego T₄, wolnego T₄, całkowitego T₃ oraz wolnego T₃ określono jako $< 0,8 \times$ dolna granica wartości uznanych za prawidłowe (pmol/l), a zmiany wartości stężenia TSH jako > 5 mIU/l w dowolnym czasie.
26. Na podstawie zwiększonej częstości wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat).
27. Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym okresie po rozpoczęciu badania we wszystkich badaniach. Zmiany w liczbie leukocytów określono jako $\leq 3 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym czasie.
28. Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym okresie po rozpoczęciu badania we wszystkich badaniach. Zmiany w liczbie eozynofili określono jako $> 1 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym czasie.
29. Zmiany w liczbie neutrofili od wartości wyjściowej wynoszącej $\geq 1,5 \times 10^9/l$ do $< 0,5 \times 10^9/l$ w dowolnym czasie podczas leczenia.
30. Na podstawie zgłoszeń działań niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego ze wszystkich badań nad kwetiapiną.
31. U niektórych pacjentów podczas badań klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego spośród czynników metabolicznych: masy ciała, stężenia glukozy i lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania leków neuroleptycznych obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT, przedsionkowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca i częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*, które są uznane za charakterystyczne dla tej grupy leków.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież (w wieku 10-17 lat)

W przypadku dzieci i młodzieży należy rozważyć te same działania niepożądane opisane powyżej dla pacjentów dorosłych. Poniższa tabela przedstawia podsumowanie działań niepożądanych, które u dzieci i młodzieży (10-17 lat) obserwowano ze zwiększoną częstotliwością niż u pacjentów dorosłych lub które nie zostały zidentyfikowane w przypadku osób dorosłych.

Częstości występowania działań niepożądanych przedstawiono następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Zwiększone łaknienie

Badania diagnostyczne

Bardzo często: Zwiększenie stężenia prolaktyny¹, zwiększenie ciśnienia krwi²

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Objawy pozapiramidowe³

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Drażliwość⁴

1. Stężenia prolaktyny (pacjenci < 18 lat): $> 20\ \mu\text{g/l}$ ($> 869,56\ \text{pmol/l}$) chłopcy; $> 26\ \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428\ \text{pmol/l}$) dziewczynki w jakimkolwiek momencie. Mniej niż 1% pacjentów miało zwiększone stężenie prolaktyny $> 100\ \mu\text{g/L}$.
2. W oparciu o zmiany powyżej klinicznie istotnego progu (na podstawie kryteriów Narodowego Instytutu Zdrowia) lub zwiększenie $> 20\ \text{mmHg}$ ciśnienia skurczowego lub $> 10\ \text{mmHg}$ ciśnienia rozkurczowego w jakimkolwiek pomiarze w dwóch ostrych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży.
3. Patrz punkt 5.1.
4. Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, jednak drażliwość u dzieci i młodzieży może wynikać z innych uwarunkowań klinicznych niż u dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono przypadek zgonu po ostrym przedawkowaniu kwetiapiny w dawce 13,6 grama podczas badań klinicznych oraz po dopuszczeniu leku do obrotu po przyjęciu samej kwetiapiny w dawkach wynoszących jedynie 6 gramów. Jednakże zgłaszano również przypadki przeżycia po ostrych przedawkowaniach wynoszących do 30 gramów. Po wprowadzeniu leku do obrotu, donoszono o przypadkach przedawkowania samej kwetiapiny, w wyniku którego dochodziło do zgonu lub śpiączki. Dodatkowo, zgłaszano występowanie następujących zdarzeń w przebiegu przedawkowania samej kwetiapiny: wydłużenia odstępu QT, napady padaczkowe, stan padaczkowy, rabdomioliza, depresja oddechowa, zatrzymanie moczu, splątanie, delirium i (lub) pobudzenie.

U pacjentów ze współistniejącą ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego może występować zwiększone ryzyko dotyczące skutków przedawkowania (patrz punkt 4.4: Układ sercowo-naczyniowy).

Na ogół zgłaszane objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowanie wynikały z nasilenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, tj. senność i uspokojenie, tachykardia i niedociśnienie tętnicze.

Postępowanie przy przedawkowaniu

Nie ma specyficznego antidotum dla kwetiapiny. W przypadkach ciężkich objawów, należy wziąć pod uwagę możliwość zażycia kilku leków. Zaleca wprowadzenie intensywnego postępowania obejmującego zapewnienie i utrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego utlenowania i wentylacji oraz monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu sercowo-naczyniowego. Chociaż nie badano stosowania środków zmniejszających wchłanianie w razie przedawkowania, gdy podejrzewane jest ciężkie przedawkowanie, może być wskazane płukanie żołądka, jeśli to możliwe w ciągu godziny od przyjęcia leku. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadku przedawkowania kwetiapiny, oporne na leczenie niedociśnienie tętnicze należy leczyć odpowiednimi metodami takimi jak podanie dożylnie płynów i (lub) leków sympatykomimetycznych. Należy unikać podawania adrenaliny oraz dopaminy, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie wywołane przez blokowanie przez kwetiapinę receptorów alfa.

Pacjent powinien pozostawać pod dokładną kontrolą lekarską aż do powrotu do zdrowia.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania:

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej ludzki aktywny metabolit norkwetiapina w osoczu działają na wiele receptorów neuroprzekazników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) oraz do receptorów dopaminowych (D₁ i D₂) w mózgu. Uważa się, że zarówno antagonizm do różnych receptorów, jak i większe powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT₂ w mózgu niż do receptorów dopaminowych D₂ wpływają na kliniczne działanie przeciwpsychotyczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny w porównaniu do typowych leków przeciwpsychotycznych. Dodatkowo norkwetiapina ma duże powinowactwo do czynnika transportującego norepinefrynę (NET). Kwetiapina i norkwetiapina mają także duże powinowactwo do receptorów histaminowych i α_1 -adrenergicznych oraz mniejsze powinowactwo do receptorów α_2 -adrenergicznych i receptorów serotoninowych 5HT_{1A}. Powinowactwo kwetiapiny do muskarynowych receptorów cholinergicznych lub receptorów benzodiazepinowych jest nieznaczące.

Działanie farmakodynamiczne:

Skuteczność kwetiapiny potwierdzają testy aktywności przeciwpsychotycznej, takie jak test odruchu unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co wykazują testy funkcjonalne i elektrofizjologiczne i zwiększa stężenia metabolitów dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂.

Wyniki z badań na zwierzętach, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych wykazują, że kwetiapina różni się od powszechnie stosowanych leków przeciwpsychotycznych oraz wykazuje nietypowy profil. Podczas długotrwałego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów dopaminowych D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie katalptyczne nawet w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Kwetiapina po długotrwałym stosowaniu wykazuje selektywność względem układu limbicznego poprzez wytworzenie blokady depolaryzacyjnej w mezo limbicznych neuronach A10, nie wpływając na

zawierające dopaminę neurony nigrostriatalne A9. Ponadto zarówno po ostrym, jak i przewlekłym podawaniu kwetiapiny w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp rodzaju *Cebus* uwrażliwionych na działanie haloperydolu, jak i u małp z tego samego rodzaju, którym nie podawano żadnych leków.

Nie wiadomo, w jakim stopniu działanie farmakologiczne kwetiapiny u ludzi zależy od norkwetiapiny.

Skuteczność kliniczna

Wyniki trzech kontrolowanych placebo badań klinicznych u pacjentów ze schizofrenią, w tym jedno z zastosowaniem dawek kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg na dobę nie wykazały różnic między kwetiapiną a placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergiczych

W czterech kontrolowanych badaniach oceniano dawki kwetiapiny do 800 mg w leczeniu epizodów maniакаlnych w przebiegu choroby dwubiegunowej, przy czym w dwóch badaniach stosowano kwetiapinę w monoterapii, a w dwóch w terapii skojarzonej z litem lub walproinianem sodu. Nie wykazano różnic pomiędzy grupą otrzymującą kwetiapinę, a grupą otrzymującą placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub dodatkowego stosowania leków antycholinergiczych.

W badaniach klinicznych kwetiapina była skutecznym lekiem w leczeniu zarówno pozytywnych, jak i negatywnych objawów schizofrenii. W jednym badaniu klinicznym z użyciem chlorpromazyny i w dwóch badaniach z użyciem haloperydolu, kwetiapina wykazała podobną krótkotrwałą skuteczność.

W badaniach klinicznych kwetiapina była skutecznym lekiem, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej w łagodzeniu objawów maniакаlnych u pacjentów z chorobą dwubiegunową. Średnia dawka kwetiapiny w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów reagujących na leczenie wynosiła około 600 mg na dobę. Dawka dobową u około 85% pacjentów reagujących na leczenie wynosiła od 400 do 800 mg.

W czterech badaniach klinicznych u pacjentów z epizodami depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I i II, przebiegającej z lub bez szybkich cykli, u 51% pacjentów leczonych kwetiapiną wystąpiła 50% poprawa całkowitego wyniku według skali MADRS w 8. tygodniu, w porównaniu z 37% pacjentów z grupy placebo. Działanie przeciwdepresyjne było znaczące w dniu 8. (tydzień 1.). Epizody manii wymagające leczenia występowały rzadziej w grupie stosującej kwetiapinę niż w grupie placebo. Podczas kontynuacji leczenia działanie przeciwdepresyjne utrzymywało się u pacjentów stosujących kwetiapinę (średni czas trwania leczenia 30 tygodni). Kwetiapina zmniejszała ryzyko nawrotu epizodu dotyczącego nastroju (maniакаlnego i depresyjnego) o 49%. Kwetiapina była bardziej skuteczna od placebo w leczeniu objawów lęku związanych z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, ocenionych jako średnia zmiana od wartości wyjściowych do tygodnia 8. w skali lęku Hamiltona (HAM-A).

W długotrwałym badaniu klinicznym (do 2 lat stosowania, średnia ekspozycja na kwetiapinę 191 dni) oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami maniакаlnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do wystąpienia epizodu zaburzenia nastroju (maniакаlnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z chorobą dwubiegunową typu I. Epizody zaburzenia nastroju obserwowano u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie placebo i u 95 pacjentów (26,1%) w grupie leczonej litem. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie kwetiapiną, porównanie ciągłego leczenia kwetiapiną do wyników zmiany leczenia z kwetiapiny na lit, nie wykazało wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom oceniających kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z epizodami maniакаlnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność niż leki stabilizujące nastrój stosowane w monoterapii w wydłużaniu czasu do nawrotu jakiegokolwiek epizodu zaburzenia

nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego). Ryzyko wystąpienia nawrotu zdarzenia zostało zmniejszone o 70%. Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w połączeniu z litem lub walproinianem.

We wszystkich krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$, częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 1,3% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość zmiany do wartości $> 0,5 < 1,0 \times 10^9/l$ była taka sama (0,2%) u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z kontrolą innego leku), u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$ częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9% , a $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę.

Zaćma/zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym oceniono kwetiapinę (200-800 mg/dzień) w porównaniu do ryseperydonu (2-8 mg) pod kątem wywoływania zaćmy u pacjentów z schizofrenią lub z zaburzeniami schizoafektywnymi. Odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewki po przynajmniej 21 miesiącach leczenia nie był większy u pacjentów otrzymujących kwetiapinę (4%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących rysoperydon (10%).

Dzieci i młodzież (w wieku 10-17 lat)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny zbadano w 3-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo dotyczącym leczenia manii (n= 284 pacjentów z USA w wieku 10-17 lat). U około 45% pacjentów rozpoznano również ADHD. Przeprowadzono również 6-tygodniowe badanie kontrolowane placebo dotyczące leczenia schizofrenii (n = 222 pacjentów w wieku 13-17 lat). Z obu badań wykluczono pacjentów z rozpoznaniem brakiem reakcji na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczęto od dawki 50 mg na dobę i od 2. dnia zwiększano dawkę do 100 mg na dobę. Następnie dawkę stopniowo zwiększano do docelowej (mania 400-600 mg/dobę; schizofrenia 400-800 mg/dobę) o 100 mg/dobę podawanych 2 lub 3 dziennie.

W badaniu dotyczącym zaburzeń maniakalnych, różnica w średniej zmianie LS w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali YMRS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -5,31 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa 50% według skali YMRS) wynosił 64% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 600 mg/dobę i 37% w grupie stosującej placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii, różnica w średniej zmianie LS w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali PANSS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -8,16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg/dobę. Ani niskie (400 mg/dobę) ani wysokie (800 mg/dobę) dawki kwetiapiny nie wykazały lepszej skuteczności niż placebo pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź, zdefiniowanych przez $\geq 30\%$ redukcję w odniesieniu do wartości wyjściowych w skali PANSS. Zarówno w zaburzeniach maniakalnych jak i schizofrenii stosowanie większych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

Brak dostępnych danych dotyczących podtrzymania działania lub zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

26-tygodniowe, otwarte, przedłużone fazy badań klinicznych dotyczących zaostrzeń (n=380 pacjentów), w których kwetiapina podawana była w zmiennych dawkach w zakresie od 400 do 800

mg/dobę, dostarczyły dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U dzieci i młodzieży obserwowano wysokie ciśnienie tętnicze oraz zwiększony apetyt, częściej niż u pacjentów dorosłych donoszono też o objawach pozapiramidowych i wzroście stężenia prolaktyny (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i punkt 4.8 Działania niepożądane).

Objawy pozapiramidowe

W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym stosowania kwetiapiny w monoterapii u młodych pacjentów (w wieku 13-17 lat) ze schizofrenią, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% w grupie stosującej kwetiapinę i 5,3% w grupie placebo, jednakże częstość występowania pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzja, drżenia, zaburzenia pozapiramidowe, hipokineza, niepokój, nadreaktywność psychomotoryczna, sztywność mięśni, dyskineza) nie przekroczyła 4,1% w żadnej z badanych grup. W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym stosowania kwetiapiny w monoterapii u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 3,6% w przypadku kwetiapiny i 1,1% w przypadku placebo. W długotrwałym, otwartym badaniu dotyczącym stosowania kwetiapiny w schizofrenii i w epizodach maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość wymagających leczenia objawów pozapiramidowych wynosiła 10%.

Zwiększenie masy ciała

W krótkotrwałych badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat), u 17% pacjentów stosujących kwetiapinę i 2,5% pacjentów przyjmujących placebo wystąpił wzrost masy ciała o $\geq 7\%$. Skorygowany o wartości związane z normalnym rozwojem w dłuższym okresie czasu, wzrost standardowego odchylenia o minimum 0,5 w odniesieniu do wartości wyjściowych według skali BMI był używany jako miara zmian klinicznie istotnych; 18,3% pacjentów stosujących kwetiapinę przez co najmniej 26 tygodni spełniło powyższe kryteria.

Samobójstwa i (lub) myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży ze schizofrenią, częstość zdarzeń związanych z próbami samobójczymi wynosiła 1,4% (2/147) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) dla placebo u pacjentów w wieku <18 lat. W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych placebo dotyczących stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży z epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, częstość występowania zdarzeń związanych z próbami samobójczymi wynosiła 1,0% (2/193) w przypadku kwetiapiny i 0% (0/90) w przypadku placebo u pacjentów w wieku <18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym kwetiapina dobrze się wchłania i jest w dużym stopniu metabolizowana. Główne metabolity w osoczu ludzkim nie wykazują znaczącej aktywności farmakologicznej. Nie obserwuje się istotnego zmniejszenia biodostępności kwetiapiny w przypadku przyjmowania leku jednocześnie z pokarmem. Okres półtrwania eliminacji kwetiapiny wynosi około 7 godzin.

Kwetiapina wiąże się z białkami osocza w około 83%.

Farmakokinetyka kwetiapiny ma charakter liniowy i nie różni się u mężczyzn i kobiet. Średni klirens kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku jest o 30 do 50% mniejszy niż u dorosłych w wieku od 18 do 65 lat.

U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min/1,73 m²), średni klirens osoczowy był o około 25% mniejszy, jednak poszczególne wartości klirensu nadal mieściły się w zakresie wartości stwierdzanych u osób zdrowych.

Kwetiapina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu kwetiapiny znakowanej radioaktywnie, mniej niż 5% wydalone jest w postaci niezmienionej z moczem lub kałem. Około 73% radioaktywności jest wydalone z moczem, a 21% z kałem. U osób z zaburzeniami czynności wątroby (stabilna marskość poalkoholowa), średni klirens osoczowy kwetiapiny jest zmniejszony o około 25%. Ponieważ kwetiapina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby można spodziewać się zwiększonych stężeń leku w osoczu, z tego powodu u tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* potwierdziły, że enzym CYP3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem układu cytochromu P450. Wykazano, że kwetiapina i niektóre jej metabolity powodują słabe zahamowanie aktywności izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 cytochromu P450, ale tylko w stężeniach co najmniej 10 do 50 razy większych niż stężenia po podaniu zwykle skutecznych dawek dobowych, wynoszących 300 do 450 mg. Na podstawie tych wyników badań *in vitro* jest mało prawdopodobne, aby kwetiapina wywoływała istotne klinicznie hamowanie zależnego od cytochromu P450 metabolizmu innych leków podawanych w tym samym czasie. Badania na zwierzętach wskazują, że kwetiapina może wywoływać indukcję enzymów cytochromu P450. Z drugiej strony, specyficzne badanie interakcji przeprowadzone wśród pacjentów z psychozą nie wykazało zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Dzieci i młodzież (w wieku 10 do 17 lat)

Dane farmakokinetyczne zostały zebrane u 9 dzieci w wieku 10–12 lat i 12 młodych pacjentów stosujących ustalone dawki 400 mg kwetiapiny 2 razy na dobę. W stanie stacjonarnym, unmormowane zależnie od dawki stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) było na ogół podobne, jak u pacjentów dorosłych, chociaż C_{max} u dzieci zawierało się w zakresie górnych wartości obserwowanych u dorosłych. Wartości AUC i C_{max} czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, i wynosiły odpowiednio 62% i 49 % u dzieci (10-12 lat) oraz 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat) w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie wykazano genotoksyczności leku w wielu badaniach dotyczących genotoksyczności, przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo*. W badaniach na zwierzętach obserwowano następujące zmiany po istotnej klinicznie ekspozycji na działanie leku, choć te zmiany nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach klinicznych. Wykryto złogi pigmentu w tarczycy szczurów. U małp z gatunku *Cynomolgus* obserwowano przerost komórek pęcherzykowych tarczycy wraz ze zmniejszeniem stężenia T_3 w osoczu, stężenia hemoglobiny, liczby erytrocytów i leukocytów. U psów obserwowano zmętnienie soczewki i zaćmę. Należy brać pod uwagę te dane podczas rozważania stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów stosujących kwetiapinę.

Stwierdzono statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolakoraka sutka u samic szczura po zastosowaniu wszystkich badanych dawek 0,3, 0,9, i 3,0 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 . Pomiary wykonane w surowicy w trakcie trwającego rok badania toksyczności, wykazały, że kwetiapina zwiększa średnie stężenia prolaktyny w osoczu, maksymalnie 32- i 13-krotne odpowiednio u samców i samic szczura. Zwiększenie częstości występowania nowotworów sutka stwierdzono u gryzoni po długotrwałym stosowaniu innych leków przeciwpsychotycznych i uważa się, że jest to zależne od prolaktyny. Znaczenie zwiększonej częstości występowania guzów sutka zależnych od prolaktyny u szczurów dla oceny ryzyka u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nantamid, 25 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan, bezwodny
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Nantarid, 100 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan, bezwodny
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Nantarid, 200 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan, bezwodny
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400

Nantarid, 300 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan, bezwodny
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium

Butelki z HDPE z zakrętką z PP

Wielkości opakowań:

Nantarid, 25 mg, tabletki powlekane

1, 3, 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 240 tabletek (blistry)

30x1, 100x1 (blistry podzielne na dawki pojedyncze)

60, 100 tabletek (butelki z HDPE)

Nantarid, 100 mg, tabletki powlekane

1, 3, 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 240 tabletek (blistry)

30x1, 50x1, 100x1 (blistry podzielne na dawki pojedyncze)

60, 100 tabletek (butelki z HDPE)

Nantarid, 200 mg, tabletki powlekane

1, 3, 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 240 tabletek (blistry)

30x1, 50x1, 100x1 (blistry podzielne na dawki pojedyncze)

60, 100 tabletek (butelki z HDPE)

Nantarid, 300 mg, tabletki powlekane

1, 3, 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 240 tabletek (blistry)

30x1, 50x1, 100x1 (blistry podzielne na dawki pojedyncze)

60, 100 tabletek (butelki z HDPE)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.

1103 Budapest,

Gyömrői út.19-21
Węgry

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25 mg	14326
100 mg	14327
200 mg	14329
300 mg	14330

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

2008-02-05

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2012-04-16