

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quetiapine Actavis, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Quetiapine Actavis, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Quetiapine Actavis, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Quetiapine Actavis, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu Quetiapine Actavis, 50 mg zawiera 50 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 34,3 mg laktozy jednowodnej.

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu Quetiapine Actavis, 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 29,9 mg laktozy jednowodnej.

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu Quetiapine Actavis, 300 mg zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 44,8 mg laktozy jednowodnej.

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu Quetiapine Actavis, 400 mg zawiera 400 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 59,7 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Quetiapine Actavis, 50 mg: tabletki obustronnie wypukłe, powlekane, barwy jasnoróżowej do różowej, o kształcie kapsułki i o wymiarach 12,4 mm x 6,4 mm, oznaczone „305” czarnym tuszem na jednej stronie.

Quetiapine Actavis, 200 mg: tabletki obustronnie wypukłe, powlekane, barwy żółtej, o kształcie kapsułki i o wymiarach 14,3 mm x 7,2 mm, oznaczone „243” czarnym tuszem na jednej stronie.

Quetiapine Actavis, 300 mg: tabletki obustronnie wypukłe, powlekane, barwy jasnożółtej, o kształcie kapsułki i o wymiarach 17,9 mm x 7,0 mm, oznaczone „244” czarnym tuszem na jednej stronie.

Quetiapine Actavis, 400 mg: tabletki obustronnie wypukłe, powlekane, barwy białej do prawie białej, o kształcie kapsułki i o wymiarach 22,1 mm x 8,9 mm, oznaczone „245” czarnym tuszem na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Produkt leczniczy Quetiapine Actavis jest wskazany:
W leczeniu schizofrenii, w tym:
 - w zapobieganiu nawrotom u pacjentów ze stabilną schizofrenią stosujących kwetiapinę.

- Produkt leczniczy Quetiapine Actavis jest wskazany w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej:
 - w leczeniu epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej
 - w leczeniu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej
 - w zapobieganiu nawrotom u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, u pacjentów z epizodami maniakalnymi lub depresyjnymi reagujących na leczenie kwetiapiną.
- Produkt leczniczy Quetiapine Actavis jest wskazany w leczeniu epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z dużą depresją, jako terapia wspomagająca, jeśli odpowiedź na monoterapię przeciwdepresyjną była niezadowalająca (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa produktu Quetiapine Actavis (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dla każdego wskazania schemat dawkowania jest inny. Należy dopilnować, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla jego choroby.

Produkt leczniczy Quetiapine Actavis powinien być podawany raz na dobę.

Dorośli:

Leczenie schizofrenii i epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

Produkt leczniczy Quetiapine Actavis powinien być podawany przynajmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Dawka dobowa rozpoczynająca terapię to 300 mg pierwszego dnia i 600 mg drugiego dnia. Zalecana dawka dobowa to 600 mg, jednak w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę. Dawka powinna być dostosowana, w zakresie dawek skutecznych od 400 mg do 800 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Nie ma konieczności zmiany dawkowania podczas terapii podtrzymującej w schizofrenii.

Leczenie epizodów depresyjnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Produkt leczniczy Quetiapine Actavis powinien być stosowany przed snem. Przez pierwsze cztery dni leczenia całkowite dawki dobowe wynoszą odpowiednio: 50 mg (pierwszy dzień), 100 mg (drugi dzień), 200 mg (trzeci dzień) i 300 mg (czwarty dzień). Zalecana dawka dobowa wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu leczniczego w dawce 600 mg w porównaniu do dawki 300 mg (patrz punkt 5.1). W pojedynczych przypadkach korzystne jest stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby dwubiegunowej. Badania kliniczne wykazały, że u niektórych pacjentów, ze względu na tolerancję, można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg.

Zapobieganie nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie kwetiapiną w ostrej chorobie afektywnej dwubiegunowej, powinni kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Quetiapine Actavis w tej samej dawce przed snem, aby zapobiec nawrotom epizodów maniakalnych, maniakalno-depresyjnych lub depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Dawka produktu leczniczego Quetiapine Actavis może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. Ważne, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejsze skuteczne dawki.

Terapia wspomagająca w leczeniu epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z dużą depresją

Produkt leczniczy Quetiapine Actavis powinien być stosowany przed snem. Dawka dobowa rozpoczynająca terapię wynosi 50 mg dnia pierwszego i drugiego a 150 mg dnia trzeciego i czwartego.

W krótkotrwałych badaniach klinicznych, działanie przeciwdepresyjne obserwowano po dawkach 150 i 300 mg na dobę w terapii wspomagającej (z amitryptyliną, bupropionem, cytalopramem, duloksetyną, escitalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną – patrz punkt 5.1) i 50 mg na dobę w monoterapii. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego w większych dawkach. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, zaczynając leczenie od 50 mg na dobę. Potrzeba zwiększenia dawki ze 150 do 300 mg na dobę powinna być oparta na indywidualnej ocenie stanu pacjenta.

Zmiana terapii z kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu

W celu ułatwienia dawkowania, pacjentom stosującym kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach podzielonych można zmienić leczenie na tabletki o przedłużonym uwalnianiu, podając równoważność całkowitej dawki dobowej raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podobnie jak inne produkty lecznicze przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne, kwetiapinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie terapii. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki kwetiapiny i stosowanie mniejszej dawki dobowej niż u młodszych pacjentów, w zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Średni klirens kwetiapiny w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów. U osób w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej wynoszącej 50 mg. Następnie dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

U pacjentów w podeszłym wieku z epizodami ciężkiej depresji w przebiegu dużej depresji, dawkowanie należy rozpoczynać od 50 mg na dobę w dniach od pierwszego do trzeciego, zwiększając do 100 mg na dobę dnia czwartego i do 150 mg na dobę dnia ósmego. Należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną, zaczynając od 50 mg na dobę. Jeśli w oparciu o indywidualną ocenę stanu pacjenta trzeba zwiększyć dawkę do 300 mg na dobę, nie należy wprowadzać tego dawkowania przed 22. dniem leczenia.

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Quetiapine Actavis nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych kwetiapiny kontrolowanych placebo przedstawione są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego produkt leczniczy Quetiapine Actavis należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie stosowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej wynoszącej 50 mg. Dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę, aż do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować raz na dobę bez pokarmu (co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem). Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, żuć ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie inhibitorów izoenzymu cytochromu P450 3A4, takich jak: inhibitory proteazy HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ kwetiapina ma kilka wskazań, profil bezpieczeństwa powinien być określony w oparciu o indywidualne rozpoznanie i dawkę stosowaną u pacjenta.

Ponieważ produkt leczniczy Quetiapine Actavis jest wskazany w leczeniu schizofrenii, choroby dwubiegunowej i jako leczenie dodatkowe epizodów ciężkiej depresji w przebiegu dużej depresji, profil bezpieczeństwa powinien być określony w oparciu o indywidualne rozpoznanie i dawkę stosowaną u pacjenta.

Nie ustalono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w leczeniu wspomagającym u pacjentów z epizodami ciężkiej depresji, określono natomiast skuteczność i bezpieczeństwo u dorosłych pacjentów, u których zastosowano monoterapię (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

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

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne dotyczące stosowania kwetiapiny wykazały, iż u dzieci i młodzieży w porównaniu do znanego profilu bezpieczeństwa określonego dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), poszczególne działania niepożądane występowały ze zwiększoną częstością (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyn w osoczu, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i omdlenie) lub miały inne następstwa dla dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe) oraz zidentyfikowano jedno działanie nieobserwowane wcześniej w badaniach u pacjentów dorosłych (zwiększone ciśnienie krwi). U dzieci i młodzieży wykryto również zmiany w testach czynności tarczycy.

Ponadto, długotrwałe bezpieczeństwo oddziaływania terapii kwetiapiną na wzrost i dojrzewanie badano nie dłużej niż przez 26 tygodni. Długotrwałe następstwa wpływu na rozwój poznawczy i zachowanie nie są znane.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród dzieci i młodzieży stosujących kwetiapinę, podawaniu tego produktu towarzyszyła zwiększona częstość objawów pozapiramidowych w porównaniu z placebo u pacjentów ze schizofrenią, epizodami maniakalnymi i depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleceń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu wystąpienia znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia takiej poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw może być zwiększone we wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego pacjenta. Dodatkowo, lekarz powinien rozważyć ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny, z powodu znanych czynników ryzyka związanych z leczoną chorobą.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosowany jest produkt leczniczy Quetiapine Actavis, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym

u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z dużą depresją.

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

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie 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 epizodami ciężkiej depresji w chorobie dwubiegunowej stwierdzono zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u młodych pacjentów (młodszych niż 25 lat), leczonych kwetiapiną w porównaniu z leczonymi placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%). U pacjentów z dużą depresją biorących udział w badaniach klinicznych ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u młodych pacjentów (poniżej 25 roku życia) wynosiło 2,1% (3/144) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) dla placebo.

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej i dużej depresji (patrz punkt 4.8 i 5.1).

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. Objawy te są 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 przedmiotowe i podmiotowe 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 i w przebiegu dużej depresji, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały przede wszystkim łagodne do umiarkowanego nasilenie. Pacjenci z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz pacjenci z epizodami ciężkiej depresji w przebiegu dużej depresji, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt lekarskich podczas pierwszych 2 tygodni od wystąpienia senności, lub do czasu poprawy i konieczne może być 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 zapoznają się z potencjalnym wpływem produktu leczniczego.

Układ sercowo-naczyniowy

Kwetiapinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych chorób predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. Kwetiapina może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki i dlatego też należy rozważyć zmniejszenie dawki lub jej wolniejsze zwiększanie, jeśli wystąpi taka potrzeba. U pacjentów z pierwotnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego rozważyć można wolniejsze zwiększanie dawki.

Napady padaczki

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Brak dostępnych danych dotyczących występowania napadów padaczki u pacjentów z padaczką w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, ostrożność jest zalecana podczas leczenia pacjentów z padaczką 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 terapię kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych niezbyt często zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilii $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. Brak oczywistej zależności od dawki. W okresie po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki zakończone zgonem. 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 neutrofilii wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia oznak i objawów infekcji oraz kontrolować liczbę neutrofilii (aż przekroczy $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Neutropenię należy wziąć pod uwagę u pacjentów z zakażeniem lub gorączką szczególnie, gdy brak jest jednego lub wielu oczywistych czynników predysponujących. W takich przypadkach należy stosować odpowiednie postępowanie, zależne od stanu klinicznego pacjenta.

Interakcje

Patrz także punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi 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, jeśli w opinii lekarza korzyści wynikające ze stosowania kwetiapiny przeważają nad ryzykiem związanym z przerwaniem stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne, aby jakiegokolwiek zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywane były stopniowo i jeśli jest to konieczne, aby zastąpić go lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinian sodu).

Masa ciała

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę stwierdzano przyrost 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 zgłaszano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwoju lub nasilenia cukrzycy, której czasem towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8).

Niekiedy donoszono o wcześniejszym zwiększeniu masy ciała, co mogło być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiedni monitoring kliniczny, zgodny z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci stosujący jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie kontrolowani pod kątem pogorszenia kontroli stężenia glukozy. Należy regularnie 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, poziomu glukozy (patrz hiperglikemia) i lipidów we krwi mogą być przyczyną pogorszenia profilu ryzyka metabolicznego u poszczególnych pacjentów, co wymaga właściwego postępowania klinicznego (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

Dane z badań klinicznych i ze stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wykazały, iż podawanie kwetiapiny nie jest związane z przewlekłym wydłużeniem absolutnego odstępu QT. Po zarejestrowaniu, wydłużenie odstępu QT obserwowano podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jednak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina zalecana jest pacjentom z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Ostrożność zalecana jest również, jeśli kwetiapina stosowana jest jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia

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

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych.

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z otępieniem obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego mózgu. Mechanizm wpływający na zwiększenie ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru.

Metaanaliza atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednakże, w dwóch 10-tygodniowych badaniach dotyczących stosowania kwetiapiny kontrolowanych placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) śmiertelność w grupie stosującej kwetiapinę wynosiła 5,5%, a w grupie otrzymującej placebo 3,2%. Przyczyny zgonów pacjentów w trakcie badań klinicznych były różne, zgodne z oczekiwanymi dla tej populacji. Na podstawie tych

danych nie można ustalić związku między stosowaniem kwetiapiny i zgonami pacjentów w podeszłym wieku z chorobą otępienną.

Dysfagia

Podczas stosowania kwetiapiny obserwowano przypadki dysfagii (patrz punkt 4.8). Kwetiapina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcie i niedrożność jelit

Zaparcie stanowi czynnik ryzyka wystąpienia niedrożności jelit. Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaparcia i niedrożności jelit (patrz punkt 4.8, Działania niepożądane). Obejmuje to również przypadki śmiertelne u pacjentów bardziej narażonych na wystąpienie niedrożności jelit, między innymi u tych, którzy przyjmują równolegle liczne leki zmniejszające motorykę jelit i (lub) pacjentów, którzy nie są w stanie zgłosić objawów zaparcia.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpysychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ponieważ u pacjentów stosujących leki przeciwpysychotyczne często występują czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby przed i podczas terapii kwetiapiną oraz podjąć działania zapobiegające wystąpieniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Zapalenie trzustki

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia trzustki. Spośród zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu, choć nie u wszystkich pacjentów występowały czynniki ryzyka, to w wielu przypadkach stwierdzano czynniki związane z zapaleniem trzustki, takie jak: zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4 Lipidy), kamienie żółciowe i nadużywanie alkoholu.

Laktoza

Produkt leczniczy Quetiapine Actavis zawierają laktozę. Produkt nie powinien być stosowany przez pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące jednoczesnego stosowania kwetiapiny i kwasu walproinowego lub litu w ostrych epizodach manii o umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone. Jednak skojarzona terapia była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 i 5.1). Dane wykazały działanie addycyjne w 3. tygodniu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na wpływ kwetiapiny na czynność ośrodkowego układu nerwowego, produkt leczniczy Quetiapine Actavis powinien być stosowany z ostrożnością w połączeniu z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

Inhibitory CYP3A4

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącego udział w metabolizmie kwetiapiny jest cytochrom P450 (CYP) 3A4. W badaniu interakcji przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4, powodowało od 5-cio do 8-krotne zwiększenie AUC (powierzchnia pola pod krzywą stężenia w czasie) kwetiapiny. Na tej podstawie, jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także spożywania soku grejpfrutowego podczas terapii kwetiapiną.

Karbamazepina i fenytoina

W badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe),

jednoczesne stosowanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Ten zwiększony klirens powodował zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej przez AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej podczas stosowania samej kwetiapiny; chociaż u niektórych pacjentów obserwowano silniejsze działanie. Jako konsekwencja tej interakcji nastąpić może zmniejszenie stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (inny lek indukujący enzymy mikrosomalne) powodowało istotne zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, można rozpocząć leczenie kwetiapiną, jeśli w opinii lekarza korzyści z zastosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko wynikające z przerwania stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne, aby jakakolwiek zmiana dawkowania induktora odbywała się stopniowo, a w razie potrzeby należy go zastąpić lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

Imipramina i fluoksetyna

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się znacząco w przypadku jednoczesnego zastosowania leku przeciwdepresyjnego imipraminy (inhibitor CYP 2D6) lub fluoksetyny (inhibitor CYP 3A4 i CYP 2D6).

Risperidon, haloperydol i tiorydazyna

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się istotnie w przypadku jednoczesnego zastosowania leków przeciwpsychotycznych, tj. risperidonu lub haloperydolu. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Cymetydyna

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Lit

Farmakokinetyka litu nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym soli litu i kwetiapiny versus placebo oraz kwetiapiny u pacjentów dorosłych z ostrym zespołem maniakałnym, w grupie przyjmującej sole litu łącznie z kwetiapiną odnotowano większą częstość zdarzeń związanych z zaburzeniem czynności układu pozapiramidowego (w szczególności drżenia), występowania senności oraz zwiększenia masy ciała niż w grupie przyjmującej kwetiapinę łącznie z placebo (patrz punkt 5.1).

Walproinian sodu

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym w przypadku jednoczesnego zastosowania. W badaniu retrospektywnym prowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży przyjmujących walproinian, kwetiapinę lub obydwie leki wykazano większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie przyjmującej leczenie skojarzone w porównaniu do grupy leczonej przyjmującej monoterapię.

Produkty lecznicze stosowane w zaburzeniach układu sercowo-naczyniowego

Nie prowadzono badań interakcji z lekami często stosowanymi w leczeniu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego.

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

Metadon i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

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

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kwetiapiny u kobiet w ciąży. Dotychczas w badaniach na zwierzętach nie wykazano szkodliwego wpływu, ale nie badano możliwego wpływu na oczy płodu. Dlatego kwetiapina może być stosowana w okresie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści przewyższają ryzyko. Objawy odstawienia obserwowane były u noworodków, których matki przyjmowały kwetiapinę w czasie ciąży.

U noworodków narażonych na leki przeciwpsychotyczne, w tym kwetiapinę, w trzecim trymestrze ciąży występuje ryzyko reakcji niepożądanych w tym pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia o różnej ciężkości i czasie trwania po porodzie. Zgłaszano: pobudzenie, hipertonię, hipotonię, drżenie, senność, niewydolność oddechową lub zaburzenia w przyjmowaniu pokarmu. Z tego względu noworodki te należy dokładnie monitorować.

Karmienie piersią

Istnieją opublikowane raporty dotyczące przenikania kwetiapiny do mleka ludzkiego, ale nie wiadomo, w jakim stopniu. Dlatego kobietom karmiącym piersią należy poradzić, aby unikały karmienia piersią podczas stosowania kwetiapiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ kwetiapina wywiera wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, może zaburzać wykonywanie czynności wymagających sprawności psychicznej. Dlatego należy informować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, dopóki nie jest znana indywidualna wrażliwość pacjenta na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną ($\geq 10\%$) to: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość w jamie ustnej, objawy odstawienia (przerwania leczenia), zwiększenia stężeń triglicerydów w surowicy, zwiększenia stężeń cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL), zmniejszenia stężeń cholesterolu frakcji HDL, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi i objawy pozapiramidowe.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, stosowaniu kwetiapiny mogą towarzyszyć: omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia, obrzęki obwodowe.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny zostały podane zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco:

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 ($< 1/10\ 000$)

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

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Bardzo często	zmniejszenie stężenia hemoglobiny ²³
Często	leukopenia ^{1,29} , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofili ²⁸
Niezbyt często	trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi ¹⁴
Rzadko	agranulocytoza ²⁷
Częstość nieznana	neutropenia ¹
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często	nadwrażliwość (w tym reakcje alergiczne skóry)
Bardzo rzadko	reakcje anafilaktyczne ⁶

<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
Często	hiperprolaktynemia ¹⁶ , zmniejszenie stężenia całkowitego T ₄ ²⁵ , zmniejszenie stężenia wolnego T ₄ ²⁵ , zmniejszenie stężenia całkowitego T ₃ ²⁵ , zwiększenie stężenia TSH ²⁵
Niezbyt często	zmniejszenie stężenia wolnego T ₃ ²⁵ , niedoczynność tarczycy ²²
Bardzo rzadko	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo często	zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{11,31} , zwiększenie cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) ^{12,31} , zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL ^{18,31} , przyrost masy ciała ^{9,31}
Często	zwiększone łaknienie, zwiększenie stężenia glukozy we krwi aż do stężenia hiperglikemicznego ^{7,31}
Niezbyt często	hiponatraemia ²⁰ , cukrzyca ^{1,5,6}
Rzadko	zespół metaboliczny ³⁰
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Często	niezwykłe sny i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze ²¹
Rzadko	somnambulizm i powiązane reakcje, takie jak mówienie przez sen i zaburzenia jedzenia związane ze snem
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często	zawroty głowy ^{4,17} , senność ^{2,17} , bóle głowy, objawy pozapiramidowe ^{1,22}
Często	dyzartria
Niezbyt często	napady padaczki ¹ , zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy ^{1,6} , omdlenie ^{4,17}
<i>Zaburzenia serca</i>	
Często	tachykardia ⁴ , palpitacje ²⁴
Niezbyt często	wydłużenie odstępu QT ^{1,13,19} , bradykardia ³²
<i>Zaburzenia oka</i>	
Często	niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia naczyńniowe</i>	
Często	niedociśnienie ortostatyczne ^{4,17}
Rzadko	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ¹
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Często:	duszność ²⁴
Niezbyt często:	zapalenie błony śluzowej nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często	suchość błony śluzowej jamy ustnej
Często	zaparcia, niestrawność, wymioty ²⁶
Niezbyt często	dysfagia ⁸
Rzadko	zapalenie trzustki ¹ , niedrożność jelit
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) ³ w surowicy, zwiększenie aktywności gamma-GT w surowicy ³
Niezbyt często	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AST) ³ w surowicy
Rzadko	żółtaczka ⁶ , zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Bardzo rzadko	obrzęk naczynioruchowy ⁶ , zespół Stevensa-Johnsona ⁶
Częstość nieznana	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Bardzo rzadko	rabdomioliza
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Niezbyt często	zatrzymanie moczu
<i>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</i>	
Częstość nieznana	objawy odstawienia u noworodków (patrz punkt 4.6)

<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Niezbyt często	zaburzenia seksualne
Rzadko	priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo często	objawy odstawienia ^{1,10}
Często	łagodne osłabienie, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka
Rzadko	złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Rzadko	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi ¹⁵

- (1) Patrz punkt 4.4.
- (2) Senność może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj ustępuje podczas dalszego stosowania kwetiapiny.
- (3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) (zmiany od wartości prawidłowych do >3x górnej prawidłowej wartości w dowolnym momencie) oraz gamma-GT u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Objawy te zwykle ustępowały w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.
- (4) Podobnie jak inne leki przeciwpyszotyczne blokujące receptory $\alpha 1$ adrenergiczne, kwetiapina może często powodować niedociśnienie ortostatyczne, któremu towarzyszą zawroty głowy, tachykardia, a u niektórych pacjentów omdlenia, szczególnie w początkowej fazie zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.4).
- (5) W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło do nasilenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy.
- (6) Oszacowane częstości działań niepożądanych pochodzą z danych rejestrowanych wynikających z zastosowania kwetiapiny w postaci tabletek 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 trudności w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo, obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.
- (9) W oparciu o >7% wzrost masy ciała w porównaniu z masą wyjściową. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia.
- (10) Najczęściej obserwowanymi objawami odstawienia występującymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość tych reakcji zmniejszyła się znacząco po tygodniu od przerwania terapii.
- (11) Stężenie triglicerydów ≥ 200 mg/ml ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci w wieku ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/ml ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci w wieku <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.
- (12) Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/ml ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci w wieku ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/ml ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci w wieku <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Wzrost stężenia cholesterolu LDL o ≥ 30 mg/ml ($\geq 0,769$ mmol/l) obserwowany był bardzo często. Średnia zmiana stężenia u pacjentów, u których obserwowano ten wzrost, wynosiła 41,7 mg/ml ($\geq 1,07$ mmol/l)
- (13) Patrz tekst poniżej.
- (14) Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/l$ przynajmniej w jednym badaniu.
- (15) W oparciu o działania niepożądane raportowane podczas badań klinicznych, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej niezwiązane jest ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
- (16) Poziom prolaktyn (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/ml (1,025 mmol/l) u mężczyzn; <50 mg/ml (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 o ≥ 30 milisekundowym wzrostem. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących stosowania kwetiapiny średnia zmiana i

- zakres występowania u pacjentów z klinicznie znaczącym przesunięciem odcinka QT były podobne w grupach przyjmujących kwetiapinę i placebo.
- (20) Co najmniej jeden przypadek zmiany stężenia w zakresie od >132 mmol/l do <132 mmol/l
 - (21) Podczas terapii kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu lub zaraz po przerwaniu stosowania leku obserwowano przypadki wyobrażeń 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 często występowały w przypadku tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego i (lub) zasadniczej choroby serca lub układu oddechowego.
 - (25) Na podstawie zmian od wartości prawidłowych do wartości potencjalnie istotnych klinicznie, w dowolnym czasie po rozpoczęciu badania i we wszystkich badaniach. Zmiany stężeń całkowitego T_4 , wolnego T_4 , całkowitego T_3 i wolnego T_3 były określone jako $<0,8$ x limit dolnej granicy normy (pmol/l) oraz zmiana stężenia TSH >5 mIU/l w dowolnym czasie.
 - (26) Na podstawie zwiększonej częstości wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i powyżej).
 - (27) Zmiany liczby neutrofilii od wartości prawidłowych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ do $<0,5 \times 10^9/l$ w dowolnym czasie w trakcie leczenia.
 - (28) Na podstawie zmian od wartości prawidłowych do wartości potencjalnie istotnych klinicznie, w dowolnym czasie po rozpoczęciu badania i we wszystkich badaniach. Zmiany liczby eozynofili były określone jako $>1 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym czasie.
 - (29) Na podstawie zmian od wartości prawidłowych do wartości potencjalnie istotnych klinicznie, w dowolnym czasie po rozpoczęciu badania i we wszystkich badaniach. Zmiany WBC były określone jako $\leq 3 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym czasie.
 - (30) W oparciu o zgłoszenia zespołu metabolicznego jako działania niepożądanego we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.
 - (31) U niektórych pacjentów zaobserwowano w badaniach klinicznych pogorszenie więcej niż jednego z czynników metabolicznych: masy ciała, stężenia glukozy i lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
 - (32) Może wystąpić podczas rozpoczynania leczenia lub niedługo po jego rozpoczęciu i może być związana z niedociśnieniem i (lub) omdleniem.
Częstość na podstawie zgłoszeń działań niepożądanych o występowaniu bradykardii i zdarzeń powiązanych we wszystkich badaniach klinicznych kwetiapiny.

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

Dzieci i młodzież

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

U dzieci i młodzieży należy rozważyć te same działania, co u pacjentów dorosłych. Poniżej przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych, które u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) obserwowano częściej niż u pacjentów dorosłych lub które nie zostały zidentyfikowane u osób dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco:

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 ($<1/10\ 000$)

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

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo często	zwiększenie stężenia prolaktyny ¹
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo często	zwiększenie apetytu
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	omdlenie
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Często	zapalenie błony śluzowej nosa
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Bardzo często	zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ²
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często	wymioty
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często	drażliwość ³

- (1) Stężenia prolaktyny (pacjenci w wieku <18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) u chłopców; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) u dziewcząt w dowolnym czasie. U mniej niż 1% pacjentów występował wzrost poziomu prolaktyn >100 µg/l.
- (2) W oparciu o przesunięcia powyższych klinicznie znaczących wartości progowych (zaczerpnięte z kryteriów stosowanych przez Narodowe Instytuty Zdrowia) lub wzrosty >20 mmHg dla skurczowego lub >10 mmHg dla rozkurczowego ciśnienia krwi w dowolnym momencie w czasie trwania 2 badań klinicznych (3-6 tygodni) kontrolowanych placebo przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży.
- (3) Uwaga: częstość występowania jest zgodna z obserwowaną u pacjentów dorosłych, ale drażliwość może być związana z innymi implikacjami klinicznymi występującymi u dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181c, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Na ogół raportowane objawy przedmiotowe i podmiotowe były takie same, jak te wynikające z nasilenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, tj.: senność i uspokojenie, tachykardia i niedociśnienie.

Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rozpadu mięśni prążkowanych, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, zespołu majaczeniowego oraz (lub) pobudzenia psychicznego, śpiączki oraz zgonu. Pacjenci ze współistniejącą uprzednio ciężką chorobą układu krążenia mogą być bardziej narażeni na wystąpienie efektów przedawkowania (patrz punkt 4.4, Układ sercowo-naczyniowy).

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka dla kwetiapiny. W razie wystąpienia ciężkich objawów, należy rozważyć możliwość zatrucia kilkoma lekami oraz zalecane jest podjęcie działań z zakresu intensywnej opieki medycznej, w tym uzyskanie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, zapewniające odpowiednie natlenienie i wentylację, monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu sercowo-naczyniowego.

Na podstawie informacji w publicznie dostępnych źródłach wiadomo, że pacjenci z zespołem majaczeniowym i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem antycholinergicznym mogą być leczeni

fizostyginą 1-2 mg (ze stosowaniem ciągłego monitorowania EKG). Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe, ze względu na potencjalny ujemny wpływ fizostygminy na przewodnictwo wewnątrzsercowe. Fizostygmina może być stosowana, jeżeli u pacjenta nie występują żadne nieprawidłowości w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku zaburzeń rytmu, dowolnego stopnia, bloku serca lub poszerzenia zespołu QRS.

Nie zbadano zapobiegania wchłanianiu po przedawkowaniu, ale w ciężkich zatruciach wskazane może być płukanie żołądka w miarę możliwości przeprowadzone w ciągu godziny od przyjęcia produktu leczniczego. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadkach przedawkowania kwetiapiny, oporne na leczenie niedociśnienie powinno być leczone z zastosowaniem odpowiednich środków, takich jak: płyny dożylnie i (lub) środki sympatykomimetyczne. Należy unikać stosowania epinefryny i dopaminy, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie w przypadku alfa-blokady spowodowanej przez kwetiapinę.

Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą opieką i 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 aktywny metabolit obecny w osoczu ludzkim, norkwetiapina, oddziałują z wieloma receptorami neuroprzekąźnikowymi. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) i receptorów dopaminowych D₁ i D₂ w mózgu. Uważa się, że za przeciwpsychotyczne właściwości kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi odpowiada połączenie antagonizmu wobec receptorów 5HT₂ i D₂ oraz bardziej wybiórcze działanie na receptory 5HT₂ niż D₂. Dodatkowo norkwetiapina wykazuje duże powinowactwo do czynnika transportującego noradrenalinę (NET). Kwetiapina i norkwetiapina wykazują również duże powinowactwo do receptorów histaminowych i α₁-adrenergicznych oraz mniejsze powinowactwo do receptorów α₂-adrenergicznych i serotoninowych 5HT_{1A}. Kwetiapina nie wykazuje znaczącego powinowactwa do receptorów muskarynowych ani benzodiazepinowych.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test warunkowego unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać zarówno behawioralnie, jak i elektrofizjologicznie, oraz zwiększa stężenie metabolitów dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂.

Z badań przedklinicznych przewidyujących wystąpienie objawów pozapiramidowych wynika, że kwetiapina nie jest podobna do standardowych leków przeciwpsychotycznych i ma właściwości atypowe. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów dopaminowych D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne po dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Podczas przewlekłego stosowania, kwetiapina wykazuje wybiórcze działania na układ limbiczny, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezo limbicznego, nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Kwetiapina, po ostrym i przewlekłym podawaniu, w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u uwrażliwionych podawaniem haloperydolu małą z rodzaju *Cebus* (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Skuteczność kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu schizofrenii została potwierdzona w 6-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów ze schizofrenią spełniających kryteria DSM-IV oraz jednym kontrolowanym badaniem klinicznym u pacjentów ze stabilną schizofrenią, gdzie kwetiapinę o natychmiastowym uwalnianiu zamieniono na kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu kontrolowanym placebo, pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana oceny w skali PANSS w momencie ukończenia badania w porównaniu do oceny w chwili włączenia do badania. Stosowanie kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 400 mg na dobę, 600 mg na dobę i 800 mg na dobę skutkowało istotną statystycznie poprawą objawów psychiatrycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe po stosowaniu dawek 600 mg i 800 mg w porównaniu z dawką 400 mg.

W 6-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym oceniającym zamianę kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu na kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu, pierwszorzędnym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których obserwowano brak skuteczności, np. którzy przegrali udział w badaniu z powodu braku skuteczności lub dla których całościowa ocena w skali PANSS zwiększyła się o 20% lub więcej od wizyty randomizacyjnej w porównaniu do którejkolwiek wizyty. U pacjentów, których stan ustabilizowano stosując kwetiapinę o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach od 400 do 800 mg, skuteczność leczenia była utrzymana po zmianie na równorzędną dawkę dobową kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu stosowaną raz na dobę.

W długotrwałym badaniu klinicznym ustabilizowanych pacjentów ze schizofrenią pozostających przez 16 tygodni na terapii podtrzymującej kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu, produkt ten wykazał większą skuteczność w zapobieganiu nawrotom niż placebo. Szacowane ryzyko nawrotu po 6 miesiącach leczenia wynosiło 14,3% w grupie leczonej kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do 68,2% w grupie otrzymującej placebo. Średnia dawka leku stosowana w badaniu wynosiła 669 mg. Podczas leczenia kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu przez okres do 9 miesięcy (mediana 7 miesięcy) nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych. Szczególnie podczas długotrwałego stosowania kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu nie wzrosła liczba zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących zespołu pozapiramidowego i wzrostu masy ciała.

Choroba afektywna dwubiegunowa

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazała ona większą skuteczność niż placebo w redukcji objawów maniakalnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. Znaczącą skuteczność kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo wykazano w kolejnym trzytygodniowym badaniu. Kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu podawana była w dawkach z zakresu od 400 do 800 mg na dobę, a średnia dawka wynosiła 600 mg na dobę. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z walproinianem sodu lub litem w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych przez 3 i 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż w 3. tygodniu występuje efekt addycyjny. Kolejne badanie kliniczne nie wykazało efektu addycyjnego w szóstym tygodniu leczenia.

W badaniu klinicznym, u pacjentów z epizodami depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I lub II, kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu w dawce 300 mg na dobę wykazała większą skuteczność niż placebo w redukcji wartości w skali MADRS.

W dodatkowych czterech badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I i II, stosowanie kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg było znacząco skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do odpowiednich wartości: średnia poprawa według skali MADRS i odpowiedź zdefiniowana jako przynajmniej 50% poprawa całkowitego wyniku według skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy

grupą pacjentów otrzymujących kwetiapinę o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg.

W przedłużonej obserwacji dwóch powyższych badań, wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na stosowanie kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg było skuteczniejsze w porównaniu z placebo, w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych oceniających kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastroj u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność przeciwdziałania nawrotom przez wydłużenie czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) niż leki stabilizujące nastroj stosowane w monoterapii. Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w połączeniu z litem lub walproinianem.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem soli litu oraz kwetiapiny versus placebo oraz kwetiapiny u pacjentów dorosłych z ostrym stanem maniakalnym, różnica w YMRS pomiędzy grupą przyjmujących dodatkowo sole litu a grupą przyjmującą dodatkowo placebo wyniosła 2,8 punktu, a różnica procentowa pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowiedź określono jako 50% poprawę YMRS względem wartości wyjściowej), wyniosła 11% (79% w grupie soli litu versus 68% w grupie placebo).

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat stosowania) oceniającym przeciwdziałanie nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I. Zmiany nastrojów obserwowano u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie placebo i u 95 (26,1%) w grupie leczonej litem. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na terapię kwetiapiną, porównując dalsze leczenie kwetiapiną do zmiany terapii z kwetiapiny na lit, nie wydaje się by tej zmianie terapii towarzyszyło wydłużenie czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

Epizody ciężkiej depresji w przebiegu dużej depresji

Dwa krótkotrwałe (6-tygodniowe) badania obejmowały pacjentów, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na przynajmniej jeden lek przeciwdepresyjny. Kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 150 mg i 300 mg na dobę, podawana jako leczenie wspomagające do stosowanej terapii przeciwdepresyjnej (amitryptylina, bupropion, cytalopram, duloksetyna, escytalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina lub wenlafaksyna) wykazała przewagę nad monoterapią lekiem przeciwdepresyjnym w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (średnia zmiana LS vs. placebo: 2-3,3 punktu).

Nie oceniono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego u pacjentów z dużą depresją, jednak długoterminowa skuteczność oraz bezpieczeństwo monoterapii zostały ustalone u pacjentów dorosłych (patrz poniżej).

Opisane poniżej badania prowadzono przy użyciu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii, jednak należy podkreślić, że kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu jest wskazana wyłącznie do stosowania w leczeniu skojarzonym:

W trzech z czterech krótkoterminowych (do 8 tygodni) badań dotyczących stosowania kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z dużą depresją, kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu podawana w dawkach 50 mg, 150 mg i 300 mg na dobę wykazała większą skuteczność niż placebo w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez redukcje punktacji ogólnej w skali MADRS (średnia zmiana LS vs. placebo 2-4 punktów).

W badaniach dotyczących zapobiegania nawrotom w monoterapii pacjenci z epizodami depresyjnymi ustabilizowani w fazie terapii otwartej kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu przez przynajmniej

12 tygodni, zostali losowo przydzieleni do grupy stosującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę lub do grupy stosującej placebo przez okres do 52 tygodni. Średnia dawka kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu podczas fazy randomizowanej wynosiła 177 mg na dobę. Częstość nawrotów wynosiła 14,2% w grupie stosującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu oraz 34,4% w grupie stosującej placebo.

W krótkotrwałym (9 tygodni) badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów w podeszłym wieku (66-89 lat) bez choroby otępiennej, ale z dużą depresją, kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu dawkowana elastycznie w zakresie od 50 mg do 300 mg na dobę wykazała większą skuteczność niż placebo w ograniczaniu objawów depresyjnych, co wykazano przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (średnia zmiana LS vs. placebo -7,54). W tym badaniu pacjenci przydzieleni losowo do grupy aktywnego leczenia otrzymywali kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 50 mg na dobę w dniach 1.-3.; dawka mogła być zwiększona do 100 mg na dobę w dniu 4. oraz do 150 mg na dobę w dniu 8. Następnie dawka mogła być zwiększana i do 300 mg na dobę, zależnie od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Średnia dawka dobową kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu wynosiła 160 mg. Tolerancja kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu stosowanej raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku, z pominięciem objawów pozapiramidowych (patrz punkt 4.8 i „Bezpieczeństwo kliniczne” poniżej), była porównywalna do tej obserwowanej u osób dorosłych (18-65 lat). Odsetek pacjentów randomizowanych powyżej 75. roku życia wyniósł 19%.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych była podobna do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; epizody manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo). W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych z grupą placebo przeprowadzanych wśród pacjentów z dużą depresją i epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej większy odsetek objawów pozapiramidowych był obserwowany u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie stosującej placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w przebiegu dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu i 3,2% w grupie stosującej placebo. W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z dużą depresją, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie stosującej placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, jak i dużej depresji, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach (trwających od 3 do 8 tygodni) z ustalonymi dawkami (50 mg na dobę do 800 mg na dobę) zaobserwowano średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną w zakresie od 0,8 kg dla dawki dobowej 50 mg do 1,4 kg dla dawki dobowej 600 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 800 mg), w porównaniu z 0,2 kg u pacjentów leczonych placebo. Odsetek pacjentów leczonych kwetiapiną, których masa ciała zwiększyła się o $\geq 7\%$ wyniósł od 5,3% dla dawki dobowej 50 mg do 15,5% dla dawki dobowej 400 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 600 i 800 mg), w porównaniu z 3,7% dla pacjentów leczonych placebo.

Sześciotygodniowe, randomizowane badanie kliniczne z zastosowaniem soli litu oraz kwetiapiny versus placebo oraz kwetiapiny u pacjentów dorosłych z objawami ostrej manii wykazało, że leczenie skojarzone kwetiapiny z solami litu prowadzi do występowania większej liczby zdarzeń niepożądanych (63% versus 48% w grupie przyjmujących kwetiapinę w skojarzeniu z placebo).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych, które stwierdzano u 16,8% pacjentów w grupie z terapią solami litu a u 6,6% w grupie przyjmujących dodatkowo placebo, z których większość stanowiło drżenie występujące u 15,6% pacjentów w grupie soli litu a u 4,9% pacjentów w grupie placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie leczonych kwetiapiną w skojarzeniu z solami litu (12,7%) w porównaniu z grupą leczonych kwetiapiną w skojarzeniu z placebo (5,5%). Ponadto, zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) na koniec okresu leczenia wystąpiło u większego odsetka pacjentów leczonych solami litu (8,0%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (4,7%).

Dłuższe badania kliniczne dotyczące zapobiegania nawrotom miały okres otwarty (trwający od 4 do 36 tygodni), kiedy pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie okres odstawienia, podczas którego pacjenci byli losowo przydzielani do grupy stosującej kwetiapinę lub do grupy placebo. U pacjentów przydzielonych do grupy stosującej kwetiapinę średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,56 kg, a do 48 tygodnia okresu randomizacji średnie zwiększenie masy ciała wynosiło 3,22 kg w porównaniu z wyjściowym okresem otwartym. U pacjentów przydzielonych do grupy placebo średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,39 kg, a do 48. tygodnia okresu randomizacji: 0,89 kg w porównaniu z wyjściowym okresem otwartym.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otepiennych, częstość działań niepożądanych mózgowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat nie była większa w grupie stosującej kwetiapinę niż w grupie placebo.

We wszystkich krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilii $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu z 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmniejszenia liczby neutrofilii do przedziału $> 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/l$ była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną jak u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z porównaniem względem innego leku) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$ częstość wystąpienia u pacjentów leczonych kwetiapiną przynajmniej raz liczby neutrofilii $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9% a $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21%.

Z leczeniem kwetiapiną związane było występowanie zależnego od dawki zmniejszenia stężeń hormonów tarczycy. Częstość występowania tego zmniejszenia w TSH wynosiła 3,2% w przypadku kwetiapiny versus 2,7% w przypadku placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie klinicznie istotnych zmniejszeń stężeń zarówno T_3 lub T_4 oraz TSH w tych badaniach była mała, a obserwowane zmiany poziomów hormonów tarczycy nie były związane z klinicznie objawową niedoczynnością tarczycy. Zmniejszenie całkowitej oraz wolnej T_4 było maksymalne w pierwszych sześciu tygodniach leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania się ich w toku leczenia długoterminowego. W około 2/3 wszystkich przypadków zaprzestanie leczenia kwetiapiną skutkowało odwróceniem efektu leku na poziom całkowitej i wolnej T_4 , niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma/zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym oceniającym potencjał wywoływania zaćmy przez kwetiapinę (200-800 mg na dobę) versus rysperydon (2-8 mg na dobę) u pacjentów stosujących je w leczeniu schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych przez przynajmniej 21 miesięcy, odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewki nie był wyższy dla kwetiapiny (4%) w porównaniu do rysperydonu (10%).

Dzieci i młodzież

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny w leczeniu zaburzeń maniakałnych badane były w 3-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo (n=284 pacjentów z USA, w wieku 10-17 lat). Około 45% populacji pacjentów miało dodatkowo zdiagnozowane ADHD. Ponadto, przeprowadzono 6-tygodniowe badanie kontrolowane placebo dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów w wieku 13-17 lat). W obydwu badaniach wykluczono pacjentów ze znanym brakiem odpowiedzi

na stosowanie kwetiapiny. Leczenie kwetiapiną rozpoczęto od 50 mg na dobę i 2. dnia zwiększono do 100 mg na dobę; następnie dawka była zwiększana do dawki docelowej (zaburzenia maniakalne: 400-600 mg na dobę; schizofrenia: 400-800 mg na dobę) o 100 mg na dobę podawanych 2 lub 3 razy na dobę.

W badaniach dotyczących zaburzeń maniakalnych, różnica w średniej zmianie LS w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali YMRS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę i -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa według skali YMRS $\geq 50\%$) wynosił 64% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 400 mg na dobę, 58% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 600 mg na dobę i 37% w grupie kontrolowanej placebo.

W badaniach dotyczących 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 na dobę i -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Ani niskie (400 mg na dobę) ani wysokie (800 mg na 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 w schizofrenii stosowanie wyższych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem monoterapii kwetiapiną u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, skuteczność leczenia nie została wykazana.

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

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych wśród pacjentów pediatrycznych z zastosowaniem kwetiapiny opisanych powyżej, częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie przyjmujących leczenie aktywne versus placebo wynosiła 12,9% versus 5,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% versus 1,1% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 1,1% versus 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Odsetki przypadków przyrostu masy ciała $\geq 7\%$ względem wartości wyjściowej w grupie przyjmujących lek aktywny versus placebo wynosiły 17% versus 2,5% w badaniach dotyczących schizofrenii oraz manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 12,5% versus 6% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Odsetki zdarzeń związanych z samobójstwem w grupie leczonych lekiem aktywnym versus placebo wynosiły 1,4% versus 1,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% versus 0% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 1,1% versus 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Podczas przedłużonej fazy obserwacji kontrolnej po leczeniu w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej zaobserwowano dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów; jeden z tych pacjentów w czasie zaistnienia zdarzenia przyjmował leczenie kwetiapiną.

Długoterminowe badania bezpieczeństwa

26-tygodniowe otwarte przedłużenie badań ostrych (n=380 pacjentów), w którym kwetiapina była dawkowana w sposób elastyczny w zakresie dawek 400-800 mg na dobę, dostarczyło dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa. Zwiększenie ciśnienia tętniczego było zgłaszane u dzieci i młodzieży, a zwiększenie łaknienia, objawy pozapiramidowe oraz zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy były zgłaszane u dzieci i młodzieży częściej niż wśród pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

Jeżeli chodzi o przyrost masy ciała, to po uwzględnieniu prawidłowego wzrostu w dłuższym czasie, jako miarę klinicznie istotnej zmiany przyjęto zwiększenie wskaźnika masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego; kryterium to spełniło 18,3% pacjentów, którzy byli leczeni kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

Miarą zmian klinicznie istotnych był wzrost standardowego odchylenia o minimum 0,5 w odniesieniu do wartości wyjściowych według skali BMI skorygowany o wartości związane z normalnym rozwojem w dłuższym okresie czasu; 18,3% pacjentów stosujących kwetiapinę przez co najmniej 26 tygodni spełniło powyższe kryteria.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenie kwetiapiny i norkwetiapiny w osoczu jest osiągane po około 6 godzinach od zastosowania kwetiapiny (T_{max}). Maksymalne stężenie molowe aktywnego metabolitu, norkwetiapiny w stanie stacjonarnym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i proporcjonalna do dawek, aż do dawki 800 mg podawanej raz na dobę. Powierzchnia pola pod krzywą AUC jest porównywalna dla kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu podawanej raz na dobę oraz dla takiej samej dawki dobowej kwetiapiny fumaranu o natychmiastowym uwalnianiu podawanej dwa razy na dobę, ale maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest o 13% mniejsze w stanie stacjonarnym. Pole pod krzywą AUC norkwetiapiny jest mniejsze o 18% porównując kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu w stosunku do kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu.

W badaniu oceniającym wpływ pokarmu na biodostępność kwetiapiny stwierdzono, że pokarm bogaty w tłuszcze powodował znaczące statystycznie zwiększenie C_{max} i AUC dla kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu o odpowiednio 50% i 20%. Nie można wykluczyć, że wpływ posiłków wysokotłuszczowych na produkt może być większy. Dla porównania, lekki posiłek nie wywierał znaczącego wpływu na C_{max} ani AUC kwetiapiny. Zaleca się, aby kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu była przyjmowana raz na dobę bez pokarmu.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, związki macierzyste w postaci niezmienionej wydalone są z moczem i kałem w mniej niż 5%.

Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP3A4. Norkwetiapina jest formowana i eliminowana głównie przez izoenzym CYP3A4.

Ustalono, że kwetiapina i poszczególne metabolity (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności *in vitro* ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Zahamowanie *in vitro* cytochromu CYP obserwowane było jedynie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. W oparciu o wyniki badań *in vitro*, mało prawdopodobne jest, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innymi lekami powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu innego leku za pośrednictwem cytochromu P450. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że kwetiapina może pobudzać enzymy cytochromu P450. Jednak w specyficznym badaniu interakcji u pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi nie obserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Wydalenie

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin. Około 73% znakowanego radioaktywnie leku było wydalone w moczu, a 21% w kale, gdzie mniej niż 5% całkowitej radioaktywności pochodziło z niezmienionego leku. Średnia wartość molowa wolnej frakcji kwetiapiny i aktywnego metabolitu norkwetiapiny w osoczu wynosi <5% ilości wydalonej w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny nie wykazuje różnic u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku

Średni klirens kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku jest mniejszy o 30 do 50% w porównaniu z obserwowanym u osób dorosłych w wieku od 18 do 65 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m² pc.), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w zakresie właściwym dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Ponieważ kwetiapina jest głównie metabolizowana w wątrobie, u osób z zaburzeniami czynności wątroby jest spodziewane zwiększone stężenie leku w osoczu. W tej grupie pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

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

Dane farmakokinetyczne zostały zebrane u 9 dzieci w wieku od 10 do 12 lat oraz u 12 młodych osób, które poddane były stabilnej terapii 400 mg kwetiapiny stosowanej dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym, unormowane zależnie od dawki stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) było zbliżone do obserwowanego u pacjentów dorosłych, choć C_{max} u dzieci było na poziomie wyższej wartości zakresu obserwowanego u dorosłych. AUC i C_{max} aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, były wyższe i wynosiły odpowiednio około 62% i 49% u dzieci (10-12 lat) i odpowiednio około 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat), w porównaniu z dorosłymi.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* badaniach dotyczących genotoksyczności nie obserwowano działania genotoksycznego. U zwierząt laboratoryjnych przy poziomie ekspozycji mającym znaczenie kliniczne obserwowano poniższe zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach:

U szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy; u małp *Cynomolgus* hipertrofię komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T₃, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek; u psów zmętnienie soczewki i zaćmę (Zaćma/zmętnienie soczewki, patrz też punkt 5.1).

W badaniu toksycznego wpływu na zarodek i płód u królików obserwowano zwiększoną częstość występowania przykurczu łap przednich i tylnych. Efekt ten występował przy obecności wyraźnego oddziaływania leku na organizm matczynej, przejawiającego się zmniejszonym przyrostem masy ciała samicy ciężarnej. Te działania były wyraźnie widoczne przy poziomie ekspozycji samicy 4-krotnie większym niż występujący u ludzi przy stosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej. Istotność tych spostrzeżeń dla stosowania leku u ludzi jest nieznaną.

W badaniu dotyczącym płodności przeprowadzonym u szczurów stwierdzono marginalne zmniejszenie płodności samców oraz ciężę urojone, przedłużające się fazy międzyrujowe, wydłużenie

czasu od kohabitacji do spółkowania oraz zmniejszenie odsetka ciąży. Te efekty są związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny i nie mają bezpośredniego znaczenia u ludzi ze względu na różnice międzygatunkowe w zakresie hormonalnej regulacji rozrodu.

Biorąc powyższe dane pod uwagę, korzyści ze stosowania kwetiapiny muszą być zrównoważone z ryzykiem związanym ze stosowaniem leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu tlenek lekki
Karagen lambda
Powidon K30
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Karagen lambda
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E 172) [tylko 50 mg, 200 mg, 300 mg]
Żelaza tlenek czerwony (E 172) [tylko 50 mg]

Tusz do nadruku

Czarny tusz Opacode S-1-17823 [szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy].

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/PVC/PVDC i OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

10, 60 i 100 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Quetiapine Actavis, 50 mg	19828
Quetiapine Actavis, 200 mg	19829
Quetiapine Actavis, 300 mg	19830
Quetiapine Actavis, 400 mg	19831

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.03.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.09.2014