

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quetiapine Aurovitas, 25 mg, tabletki powlekane
Quetiapine Aurovitas, 100 mg, tabletki powlekane
Quetiapine Aurovitas, 200 mg, tabletki powlekane
Quetiapine Aurovitas, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 4,90 mg laktozy (w postaci jednowodnej) na tabletkę.

Każda tabletką powlekana zawiera 100 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 19,63 mg laktozy (w postaci jednowodnej) na tabletkę.

Każda tabletką powlekana zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 39,26 mg laktozy (w postaci jednowodnej) na tabletkę.

Każda tabletką powlekana zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 58,90 mg laktozy (w postaci jednowodnej) na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

Quetiapine Aurovitas, 25 mg, tabletki powlekane: [Rozmiar: około 5,6 mm]
Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy brzoskwiniowej z wytłoczonym napisem „E 52” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Quetiapine Aurovitas, 100 mg, tabletki powlekane: [Rozmiar: około 8,6 mm]
Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy żółtej z wytłoczonym napisem „E 53” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Quetiapine Aurovitas, 200 mg, tabletki powlekane: [Rozmiar: około 11,1 mm]
Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy białej z wytłoczonym napisem „E 55” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Quetiapine Aurovitas, 300 mg, tabletki powlekane: [Rozmiar: około 19,1 x 7,7 mm]
Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy białej z wytłoczonym napisem „E 56” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Quetiapine Aurovitas jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu schizofrenii.

- w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, w tym:
 - epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej
 - ciężkich epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej
 - zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla każdego ze wskazań schemat dawkowania jest inny. Należy dopilnować, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania w zależności od jego stanu zdrowia.

Dorośli

Leczenie schizofrenii

W leczeniu schizofrenii kwetiapinę należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi 50 mg (dzień 1), 100 mg (dzień 2), 200 mg (dzień 3) i 300 mg (dzień 4). Od czwartego dnia dawka powinna być stopniowo zwiększana do zazwyczaj skutecznej dawki, w zakresie od 300 do 450 mg na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie, można stosować dawkę w zakresie od 150 do 750 mg na dobę.

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

W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej kwetiapinę należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową w ciągu pierwszych czterech dni leczenia wynosi 100 mg (dzień 1), 200 mg (dzień 2), 300 mg (dzień 3) i 400 mg (dzień 4). Następnie dawkę można zwiększać maksymalnie o 200 mg na dobę do dawki dobowej 800 mg w dniu szóstym.

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie, można stosować dawkę w zakresie od 200 do 800 mg na dobę. Zazwyczaj dawka skuteczna mieści się w zakresie od 400 do 800 mg na dobę.

Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzeń choroby afektywnej dwubiegunowej
Kwetiapinę należy podawać raz na dobę przed snem. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.), 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu w dawce 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg (patrz punkt 5.1). W pojedynczych przypadkach korzystne może być stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. U niektórych pacjentów, w przypadku problemów wynikających z gorszej tolerancji leczenia, w badaniach klinicznych wykazano, że można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg.

Zapobieganie nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej

W zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych, mieszanych i depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów, którzy reagowali na leczenie kwetiapiną w leczeniu ostrej fazy choroby, należy kontynuować leczenie z zastosowaniem tej samej dawki. Dawkę należy dostosować w zakresie od 300 do 800 mg dwa razy na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta. Ważne jest, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwpsychotycznych, kwetiapinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u osób w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie dawkowania. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki produktu i stosowanie mniejszej dawki dobowej niż u młodszych pacjentów, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i

tolerancji pacjenta na leczenie. Średni klirens osoczowy kwetiapiny u osób w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów.

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

Dzieci i młodzież

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, 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 zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego kwetiapinę 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 25 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać codziennie o 25 mg do 50 mg na dobę aż do dawki skutecznej, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

Sposób podawania

Kwetiapina może być podawana z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów układu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy wirusa HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ kwetiapina ma kilka wskazań, profil bezpieczeństwa należy określić w oparciu o indywidualne rozpoznanie i dawkę stosowaną u pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych z użyciem kwetiapiny wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały częściej (zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa oraz omdlenia) lub mogą mieć inne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość). Ponadto, wystąpiło jedno działanie niepożądane, które nie było obserwowane wcześniej w toku badań u dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego.

Ponadto, długoterminowy wpływ leczenia kwetiapiną na bezpieczeństwo, w tym na wzrost i dojrzewanie u dzieci i młodzieży, nie był badany przez okres dłuższy niż 26 tygodni. Nie jest również znany długoterminowy wpływ leczenia na rozwój poznawczy i behawioralny.

Dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży

wykazały, że ze stosowaniem kwetiapiny było związane częstsze występowanie objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Symptoms*, EPS), w porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii, a także z powodu zaburzeń maniakalnych oraz depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej 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. W związku z tym, że poprawa może wystąpić dopiero po kilku pierwszych lub więcej tygodniach leczenia, 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, lekarze powinni uwzględnić ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym zaprzestaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.

Innym chorobom i zaburzeniom psychicznym, w leczeniu których przepisywana jest kwetiapina, również może towarzyszyć zwiększone ryzyko występowania zdarzeń związanych z próbami samobójczymi. Ponadto, z zaburzeniami tymi mogą współistnieć ciężkie epizody depresyjne. Z tego względu podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy stosować te same środki ostrożności, jakie stosuje się w toku leczenia pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi.

Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z próbami samobójczymi w wywiadzie lub ci przejawiający znacznego stopnia wyobrażenia samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, są bardziej zagrożeni występowaniem myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podlegać ścisłemu monitorowaniu w toku leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych przeciwdepresyjnych produktów leczniczych u pacjentów dorosłych z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych wśród przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Leczeniu farmakologicznemu, zwłaszcza we wczesnej fazie terapii oraz po zmianie dawki produktu leczniczego, powinien towarzyszyć ścisły nadzór i monitorowanie pacjentów, w szczególności tych bardziej zagrożonych. Należy zadbać o to, by pacjenci (a także osoby sprawujące nad nimi opiekę) zdawali sobie sprawę z potrzeby uważnego śledzenia zmian stanu zdrowia pod kątem wystąpienia jakiegokolwiek pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a także natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w razie ich wystąpienia.

W krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat), którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%). W populacyjnym badaniu retrospektywnym, oceniającym stosowanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazano zwiększone ryzyko samouszkodzenia i prób samobójczych u pacjentów w wieku od 25 do 64 lat, u których w wywiadzie nie występowały zdarzenia związane z samouszkodzeniami, podczas stosowania kwetiapiny z innymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi.

Ryzyko zaburzeń metabolicznych

Ze względu na obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz hiperglikemia) oraz lipidów, które stwierdzano w toku badań klinicznych, należy ocenić parametry metaboliczne pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia, a w jego trakcie regularnie wykonywać badania kontrolne pod kątem ewentualnych zmian tych parametrów. W razie ich pogorszenia należy postępować odpowiednio do stanu klinicznego pacjenta (patrz również punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych ze stosowaniem kwetiapiny była związana zwiększona częstość występowania objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome* EPS) w porównaniu z placebo, u pacjentów dorosłych leczonych z powodu ciężkich epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkty 4.8 oraz 5.1).

Ze stosowaniem kwetiapiny związane było występowanie akatyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub denerwującym niepokojem ruchowym i przymusem ruchu, czemu często towarzyszyła niemożność siedzenia lub stania w spokojnym bezruchu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest największe w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których pojawiają się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinez późnych należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia kwetiapiną. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub nawet dopiero pojawić się po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy

Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych 3 dni leczenia i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt przynajmniej w okresie pierwszych 2 tygodni od wystąpienia senności lub do czasu poprawy i może być potrzebne rozważenie przerwania leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie niedociśnienia ortostatycznego oraz towarzyszące mu zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które, podobnie jak senność, pojawiają się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki. Może to zwiększać częstość urazów (upadki), szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym. Z tego względu pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności do czasu poznania potencjalnych efektów działania tego produktu.

Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. Jeśli wystąpi niedociśnienie ortostatyczne, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą w tle chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Zespół bezdechu sennego

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę obserwowano występowanie zespołu bezdechu sennego. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy oraz, u których w wywiadzie występował lub występuje ryzyko wystąpienia bezdechu sennego, takich jak osoby z nadwagą/otyłością lub mężczyźni.

Napady padaczki

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Nie są dostępne dane dotyczące częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zmiany stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych kwetiapiny zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $< 0,5 \times 10^9/L$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność zjawiska od dawki. W praktyce klinicznej po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu zgłoszono kilka przypadków zakończonych zgonem. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów bez wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $< 1,0 \times 10^9/L$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych oznak i objawów infekcji i kontrolować liczbę neutrofilów (aż do czasu, gdy ich liczba zwiększy się do ponad $1,5 \times 10^9/L$) (patrz punkt 5.1).

Neutropenię należy wziąć pod uwagę u pacjentów z zakażeniem lub gorączką, szczególnie w przypadku braku oczywistych czynników predysponujących, należy stosować odpowiednie postępowanie, zależne od stanu klinicznego pacjenta.

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych mogących odpowiadać agranulocytozie lub zakażeniu (tj. gorączki, osłabienia, senności lub bólu gardła) w dowolnym czasie podczas leczenia kwetiapiną. U takich pacjentów należy natychmiast oznaczyć liczbę krwinek białych (ang. *White Blood Cell*, WBC) oraz bezwzględną liczbę leukocytów obojętnochłonnych (ang. *Absolut Neutrophil Count*, ANC), szczególnie gdy nie ma czynników predysponujących.

Działanie przeciwcholinergiczne (na receptory muskarynowe)

Norkwetiapina, aktywny metabolit kwetiapiny, ma umiarkowane do silnego powinowactwo do różnych podtypów receptorów muskarynowych. Skutkuje to wystąpieniem działań niepożądanych związanych z działaniem przeciwcholinergicznym, kiedy kwetiapina jest stosowana w zalecanych dawkach, gdy jest stosowana jednocześnie z innymi lekami przeciwcholinergicznymi oraz w przypadku przedawkowania. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu przeciwcholinergicznym (muskarynowym). Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów, u których rozpoznano w przeszłości, lub obecnie, zatrzymanie moczu, z klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, u pacjentów z niedrożnością jelit lub podobnymi chorobami, ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem przesączania. (patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

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 leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przeważają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinianem sodu).

Masa ciała

U pacjentów leczonych kwetiapiną zgłaszano występowanie zwiększenia masy ciała; należy

kontrolować masę ciała i stosować postępowanie odpowiednie klinicznie, zgodnie ze stosowanymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego (patrz punkty 4.8 oraz 5.1).

Hiperglikemia

Rzadko zgłaszano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwój lub zaostrzenie cukrzycy, sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków zgonu pacjenta (patrz punkt 4.8). Niekiedy obserwowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co mogło być czynnikiem predysponującym. Zalecane jest stosowne monitorowanie kliniczne, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów leczonych każdym lekiem przeciwpsychotycznym, także kwetiapiną, należy obserwować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych hiperglikemii, (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka cukrzycy należy regularnie monitorować pod kątem pogorszenia kontroli glikemii. Należy prowadzić regularne pomiary masy ciała.

Lipidy

W badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego, a także zmniejszenie stężenia frakcji cholesterolu HDL (patrz punkt 4.8). W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Wydłużenie odstępu QT

Podczas badań klinicznych oraz stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie stwierdzono związku między stosowaniem kwetiapiny a występowaniem przetrwałego wydłużenia odstępu QT. Po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu zgłaszano wydłużenia odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy też zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi 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 mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego

W czasie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występowanie kardiomiopatii i zapalenia mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8). U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapiną.

Ciężkie skórne działania niepożądane

W związku ze stosowaniem kwetiapiny bardzo rzadko notowano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP), rumień wielopostaciowy (ang. *Erythema Multiforme*, EM) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

SCARs często objawiają się jednym lub więcej z następujących objawów: rozległa wysypka skórna, która może być swędząca lub z towarzyszącymi krostami, złuszczone zapalenie skóry, gorączka, limfadenopatia i możliwa eozynofilia lub neutrofilia. Większość z tych reakcji wystąpiła w ciągu 4 tygodni po rozpoczęciu terapii kwetiapiną, niektóre reakcje DRESS wystąpiły w ciągu 6 tygodni po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. W razie pojawienia się objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na występowanie tych ciężkich reakcji skórnych, należy natychmiast przerwać stosowanie kwetiapiny i rozważyć alternatywną metodę leczenia.

Odstawienie

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Kwetiapina nie została zatwierdzona do leczenia psychozy związanej z otępieniem.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z udziałem pacjentów z otępieniem, stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, wykazano około 3-krotne zwiększenie ryzyka naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

W randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo u pacjentów z otępieniem, po zastosowaniu niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka powikłań dotyczących układu naczyniowego mózgu. Mechanizm takiego działania nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Meta-analiza danych dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych w tej samej grupie pacjentów (n=710; średnia wieku: 83 lata; grupa wiekowa: 56-99 lat), śmiertelność w grupie leczonej kwetiapiną wynosiła 5,5% w porównaniu do 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu umierali z różnych przyczyn, zgodnych z przewidywanymi w tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*, (PD))/parkinsonizm

W populacyjnym badaniu retrospektywnym, oceniającym stosowanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym (ang. *major depressive disorder*, MDD) wykazano zwiększone ryzyko zgonu podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów w wieku > 65 lat. Zależność ta nie była obserwowana po wykluczeniu z analizy pacjentów z PD. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania kwetiapiny pacjentom w podeszłym wieku z PD.

Zaburzenia połykania

Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaburzeń połykania (patrz punkt 4.8). Kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcia i niedrożność jelit

Zaparcia stanowią czynnik ryzyka niedrożności jelit. Podczas stosowania kwetiapiny obserwowano zaparcia i niedrożność jelit (patrz punkt 4.8). Donoszono także o przypadkach zgonów pacjentów, którzy znajdowali się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia niedrożności jelit, w tym tych, którzy otrzymywali jednocześnie wiele leków, zmniejszających perystaltykę jelit i (lub) mogących nie zgłaszać objawów zaparc. U pacjentów z niedrożnością jelit należy stosować ściśle monitorowanie stanu klinicznego i pilne działania terapeutyczne.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. *venous thromboembolism*, VTE)

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE). Ponieważ u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka VTE, przed i podczas leczenia

kwetiapiną należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć działania zapobiegające jej wystąpieniu.

Zapalenie trzustki

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu odnotowano przypadki zapalenia trzustki. W zgłoszeniach z okresu po wprowadzeniu do obrotu u wielu pacjentów występowały czynniki ryzyka, mające związek z zapaleniem trzustki, takie jak zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe oraz spożywanie alkoholu, choć nie wszystkie takie przypadki były obciążone czynnikami ryzyka.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z walproinianem sodu lub litem w leczeniu ostrych epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego są ograniczone. Leczenie skojarzone było jednak dobrze tolerowane (patrz punkt 4.8 i 5.1). Dane wykazały działanie addycyjne w 3. tygodniu stosowania.

Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania kwetiapiny. Może być konieczne zachowanie ostrożności przy przepisywaniu kwetiapiny pacjentom z uzależnieniem od alkoholu lub leków w wywiadzie.

Produkt leczniczy Quetiapine Aurovitas zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy Quetiapine Aurovitas zawiera laktozę

Tabletki powlekane produktu leczniczego Quetiapine Aurovitas zawierają laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na oddziaływanie kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego jej stosowania z innymi lekami działającymi ośrodkowo i z alkoholem.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących inne leki o działaniu przeciwocholinergicznym (muskarynowe) (patrz punkt 4.4).

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- do 8-krotnego zwiększenie AUC (powierzchnia pola pod krzywą stężenia w czasie) kwetiapiny. Na tej podstawie stwierdzono, że jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także spożywania soku grejpfrutowego podczas stosowania kwetiapiny.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu oceny farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne podanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej według AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji stężenie kwetiapiny w osoczu może być mniejsze, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało bardzo znaczne zwiększenie klirensu kwetiapiny, o około 450%. U pacjentów przyjmujących leki indukujące enzymy

wątrobowe leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, jeśli w opinii lekarza korzyść z zastosowania kwetiapiny przewyższa ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby każda zmiana stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe była stopniowa, a jeśli zachodzi taka potrzeba, aby był on zastąpiony innym lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniła się znacząco podczas równoczesnego stosowania z lekami przeciwdepresyjnymi: imipraminą (inhibitorem CYP 2D6) lub fluoksetyną (inhibitorem CYP 3A4 oraz CYP 2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniła się znacząco podczas równoczesnego stosowania z lekami przeciwpyschotycznymi: rysperydonem lub haloperydołem. Równoczesne przyjmowanie kwetiapiny i tiorydazyny zwiększyło klirens kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniła się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie ulegała zmianom podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

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

W przypadku jednoczesnego stosowania walproinianu sodu i kwetiapiny farmakokinetyka nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym. Badanie retrospektywne dzieci i młodzieży przyjmujących walproinian, kwetiapinę lub obu te leki wykazało większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z każdą z grup monoterapii.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

Umiarkowana liczba opublikowanych danych na temat ciąż z ekspozycją na kwetiapinę (tj. od 300 do 1 000 zakończonych ciąż), w tym raporty indywidualne oraz niektóre badania obserwacyjne, nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dziecka w związku ze stosowanym leczeniem. Jednakże, na podstawie wszystkich dostępnych danych nie można wyciągnąć ostatecznego wniosku na ten temat. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne oddziaływanie na rozród (patrz punkt 5.3). Z tego względu kwetiapina powinna być stosowana w ciąży tylko, jeżeli korzyści z jej stosowania usprawiedliwiają narażenie płodu na potencjalne zagrożenia.

Trzeci trymestr

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) w trzecim

trymestrze ciąży, są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, włącznie z objawami pozapiramidowymi i (lub) objawami odstawienia, które po porodzie mogą mieć różne nasilenie i czas trwania. Obserwowano pobudzenie, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, drżenia, senność, niewydolność oddechową lub zaburzenia odżywiania. W związku z tym należy uważnie obserwować noworodki.

Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane z opublikowanych raportów na temat wydzielania kwetiapiny do mleka ludzkiego, informacje w odniesieniu do kwetiapiny stosowanej w dawce terapeutycznej wydają się być niespójne. Ze względu na brak szczegółowych danych, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie kwetiapiną biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla matki wynikające z leczenia.

Płodność

Wpływ kwetiapiny na płodność u ludzi nie był oceniany. U szczurów obserwowano efekty związane ze zwiększonym stężeniem prolaktyny we krwi, chociaż nie można tych wyników odnieść bezpośrednio do ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na to, że kwetiapina działa głównie na ośrodkowy układ nerwowy, może zaburzać wykonywanie czynności wymagających sprawności psychicznej. Dlatego też pacjenci powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu określenia indywidualnej wrażliwości na produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (ang. *Adverse Drug Reactions*, ADRs) podczas leczenia kwetiapiną ($\geq 10\%$) to senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie zawartości hemoglobiny oraz objawy pozapiramidowe.

Częstości występowania ADRs związanych ze stosowaniem kwetiapiny podano w poniższej tabeli (Tabela 1), zgodnie z formatem zalecanym przez Radę Międzynarodowych Organizacji ds. Nauk Medycznych (ang. *Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS III Working Group; 1995).

Tabela 1. ADRs związane z leczeniem kwetiapiną

Częstość występowania działań niepożądanych została uszeregowana w sposób następujący: 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 ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszone stężenie hemoglobiny ²²	Leukopenia ^{1, 28} , zmniejszona liczba neutrofilów, zwiększona liczba eozynofili ²⁷	Neutropenia ¹ , trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszona liczba płytek krwi ¹³	Agranulocytoza ²⁶		

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)		Reakcja anafilaktyczna ⁵	
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>		Hiperprolaktynemia ¹⁵ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia wolnej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₃ ²⁴ , zwiększenie stężenia TSH ²⁴	Zmniejszenie stężenia wolnej T ₃ ²⁴ , niedoczynność tarczycy ²¹		Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{10, 30} , zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL) ^{11, 30} , zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL ^{17,30} , zwiększenie masy ciała ^{8,30}	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do stanu hiperglikemicznego ^{6, 30}	Hiponatremia ¹⁹ , cukrzyca ^{1, 5} , zaostrzenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny ²⁹		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Nietypowe sny i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze ²⁰		Somnambulizm i związane z nim reakcje, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenie odżywiania związane ze snem		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy ^{4, 16} , senność ^{2, 16} , ból głowy, objawy pozapiramidowe ^{1, 21}	Dyzartria	Napady drgawek ¹ , zespół niespokojnych nóg, dyskinezy późne ^{1, 5} , omdlenia ^{4, 16} , stan splątania			
<i>Zaburzenia serca</i>		Tachykardia ⁴ , kołatanie serca ²³	Wydłużenie odstępu QT ^{1, 12, 18} , bradykardia ³²			Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego
<i>Zaburzenia oka</i>		Niewyraźne widzenie				
<i>Zaburzenia</i>		Niedociśnienie		Żyłna		Udar mózgu ³³

<i>naczyniowe</i>		ortostatyczne ^{4, 16}		choroba zakrzepowo-zatorowa ¹		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność ²³	Zapalenie błony śluzowej nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zaparcia, niestrawność, wymioty ²⁵	Zaburzenia połykania ⁷	Zapalenie trzustki ¹ , niedrożność jelit		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT) ³ , zwiększenie aktywności gamma-GT ³	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) w surowicy ³	Żółtaczka ⁵ , Zapalenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					Obrzęk naczynioruchowy ⁵ , zespół Stevensa-Johnsona ⁵	Toksyczno-rozpływna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. <i>Acute Generalized Exanthematous Pustulosis</i> , AGEP), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie naczyń krwionośnych skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					Rabdomioliza	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			Zatrzymanie moczu			
<i>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</i>						Noworodkowy zespół odstawienia

						leku ³¹
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Zaburzenie sprawności seksualnej	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia cyklu miesięczkowego		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Objawy odstawienia (przerwania podawania) ^{1, 9}	Łagodna astenia, obrzęk obwodowy, drażliwość, gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia		
<i>Badania diagnostyczne</i>				Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi ¹⁴		

(1) Patrz punkt 4.4.

(2) Senność może wystąpić zazwyczaj podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia przyjmowania produktu leczniczego i zwykle ustępuje w trakcie przewlekłego stosowania kwetiapiny.

(3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) (zmiany od wartości prawidłowych do > 3 x górnej prawidłowej wartości w dowolnym czasie) oraz gamma-GT u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Te zmiany zwykle ustępowały w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.

(4) Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory alfa₁, może często powodować niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniami, szczególnie podczas początkowego okresu zwiększania dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

(5) Oszacowane częstości działań niepożądanych pochodzą jedynie z danych porejestacyjnych dla kwetiapiny.

(6) 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.

(7) Zwiększenie częstości występowania utrudnień w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

(8) W oparciu o > 7% zwiększenie masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.

(9) Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszyła się znacząco po 1 tygodniu od zaprzestania leczenia.

(10) Stężenie triglicerydów ≥ 200 mg/mL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pacjenci < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.

(11) Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/mL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (pacjenci < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o ≥ 30 mg/mL ($\geq 0,769$ mmol/L) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie, wyniosła 41,7 mg/mL ($\geq 1,07$ mmol/L).

(12) Patrz tekst poniżej.

(13) Liczba płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/L$ przynajmniej w jednym badaniu.

(14) Na podstawie danych z raportów z badań klinicznych dotyczących występowania działań niepożądanych, odnoszących się do zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi niezwiązanego z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.

- (15) Stężenia prolaktyny (pacjenci > 18 roku życia): > 20 µg/L (> 869,56 pmol/L) mężczyźni; > 30 µg/L (> 1304,34 pmol/L) u kobiet dowolnym czasie.
- (16) Mogą prowadzić do upadków.
- (17) Cholesterol frakcji HDL: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) u mężczyzn; < 50 mg/mL (1,282 mmol/L) u kobiet w dowolnym czasie.
- (18) Częstość występowania u pacjentów, u których stwierdzono odstęp QT w zakresie od < 450 ms do ≥ 450 ms ze zwiększeniem o ≥ 30 ms. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu, są porównywalne z wynikiem w grupie placebo.
- (19) Zmiana od > 132 mmol/L do ≤ 132 mmol/L, co najmniej w jednym badaniu.
- (20) Przypadki wyobrażeń oraz zachowań samobójczych były zgłaszane podczas leczenia kwetiapiną lub wkrótce po przerwaniu leczenia (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).
- (21) Patrz punkt 5.1.
- (22) Zmniejszenie zawartości hemoglobiny do ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) u mężczyzn; do ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) u kobiet co najmniej w jednym pomiarze występowało u 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę we wszystkich badaniach obejmujących otwarte leczenie przedłużone. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie zawartości hemoglobiny w dowolnym czasie wynosiło - 1,50 g/dL.
- (23) Zgłoszenia te często występowały w przypadku tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego i (lub) istniejącej choroby serca lub układu oddechowego.
- (24) Na podstawie zmian od wartości prawidłowych do wartości potencjalnie istotnych klinicznie, w dowolnym czasie po rozpoczęciu badania i we wszystkich badaniach. Zmiany stężeń całkowitej T₄, wolnej T₄, całkowitej T₃ i wolnej T₃ były określone jako > 5 mIU/L w dowolnym czasie.
- (25) Na podstawie zwiększonej częstości wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat).
- (26) Na podstawie zmiany liczby neutrofilów od ≥ 1,5 x 10⁹/L w warunkach wyjściowych do < 0,5 x 10⁹/L w dowolnym czasie podczas leczenia oraz na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią (< 0,5 x 10⁹/L) oraz wystąpienia zakażenia w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4).
- (27) Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym czasie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby eozynofiliów są definiowane jako > 1 x 10⁹ komórek/L w dowolnym czasie.
- (28) Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym czasie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby krwinek białych (WBC) są definiowane jako ≤ 3 x 10⁹/L w dowolnym czasie.
- (29) Na podstawie raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.
- (30) U niektórych pacjentów w toku badań klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego, którymi są: masa ciała, stężenie glukozy we krwi oraz stężenie lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
- (31) Patrz punkt 4.6.
- (32) Może wystąpić podczas lub krótko po rozpoczęciu leczenia i może mu towarzyszyć niedociśnienie tętnicze i (lub) omdlenie. Częstość jest oparta na raportach działań niepożądanych odnoszących się do bradykardii w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.
- (33) W oparciu o jedno retrospektywne, nierandomizowane badanie epidemiologiczne.

Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca oraz częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*. Uważa się, że są one charakterystyczne dla tej grupy leków.

W związku ze stosowaniem kwetiapiny zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które opisano powyżej u dorosłych. Poniżej podsumowano działania niepożądane, które mogą wystąpić częściej u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub których nie stwierdzono u pacjentów dorosłych.

Tabela 2. ADRs u dzieci i młodzieży związane z leczeniem kwetiapiną, które występują częściej niż u dorosłych lub nie były obserwowane w populacji pacjentów dorosłych

Częstość występowania działań niepożądanych określona jest jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($> 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie łaknienia	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Objawy pozapiramidowe ^{3, 4}	Omdlenie
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ²	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Zapalenie błony śluzowej nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Wymioty	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		Drażliwość ³

(1) Stężenia prolaktyny (pacjenci w wieku < 18 lat): $>20\ \mu\text{g/L}$ ($> 869,56\ \text{pmol/L}$) u mężczyzn; $> 26\ \mu\text{g/L}$ ($> 1130,428\ \text{pmol/L}$) u kobiet w każdym wieku. Zwiększenie stężenia prolaktyny do $> 100\ \mu\text{g/L}$ wystąpiło u mniej niż 1% pacjentów.

(2) Na podstawie zmian powyżej klinicznie istotnych progów (przyjętych za kryteriami National Institutes of Health) lub zwiększenia o $> 20\ \text{mmHg}$ w odniesieniu do ciśnienia skurczowego lub o $> 10\ \text{mmHg}$ w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego podczas dowolnego pomiaru w dwóch ostrych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

(3) 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) Patrz punkt 5.1.

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na ogół zgłaszane objawy przedmiotowe i podmiotowe wynikały z nasilenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, czyli była to senność, uspokojenie, tachykardia, niedociśnienie tętnicze i objawy wynikające z działania przeciwcholinergicznego.

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 sercowo-naczyniowego mogą być bardziej narażeni na wystąpienie efektów przedawkowania (patrz punkt 4.4, Niedociśnienie ortostatyczne).

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak specyficznej odtrutki dla kwetiapiny. W przypadkach ciężkich objawów, należy wziąć pod uwagę możliwość zażycia kilku leków; zalecane jest leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej, w tym utrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniej ilości tlenu i wentylacji oraz 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 przeciwcholinergicznym mogą być leczeni fizostygminą 1-2 mg (ze stosowaniem ciągłego monitorowania EKG). Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe, ze względu na potencjalny ujemny wpływ fizostygminy na przewodnictwo serca. 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 badano stosowania środków zmniejszających wchłanianie w razie przedawkowania, jednak gdy podejrzewane jest ciężkie przedawkowanie, może być wskazane płukanie żołądka, najlepiej w ciągu godziny od zażycia leku. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadkach przedawkowania kwetiapiny oporne na leczenie niedociśnienie tętnicze powinno być leczone z zastosowaniem odpowiednich procedur, takich jak podawanie dożylnych płynów oraz (lub) leków sympatykomimetycznych. Należy unikać stosowania epinefryny i dopaminy, ponieważ pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych może pogłębić niedociśnienie tętnicze w warunkach wywołanej przez kwetiapinę blokady receptorów alfa-adrenergicznych.

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 obecny w osoczu u człowieka jej aktywny metabolit, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzekazników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotoninergicznych (5HT₂) w mózgu oraz receptorów dopaminergicznych D₁ i D₂. Uważa się, że za przeciwpsychotyczne działanie kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny, w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, odpowiada bardziej wybiórcze działanie antagonistyczne wobec receptorów 5HT₂, niż na receptory D₂. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego

powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych oraz alfa₁-adrenergicznych i umiarkowane powinowactwo do receptorów alfa₂-adrenergicznych. Kwetiapina ma również co najwyżej niewielkie powinowactwo do kilku typów receptorów muskarynowych, za to norkwetiapina wiąże się z nimi w stopniu średnim lub znacznym, co może wyjaśniać działanie przeciwholinergiczne (na receptory muskarynowe). Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory 5HT_{1A} może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny, jako leku przeciwdepresyjnego.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test odruchu unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać testami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi. Zwiększenie stężenia metabolitów dopaminy jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂.

Z badań przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych, wynika, że kwetiapina nie jest podobna do typowych leków przeciwpsychotycznych i ma właściwości atypowe. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie katalепtyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina wybiórczo hamuje przewodnictwo w neuronach układu limbicznego, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, ale nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Kwetiapina po krótkotrwałym i przewlekłym stosowaniu wywołuje minimalne objawy dystonii u uwrażliwionych na haloperydol lub nieotrzymujących wcześniej leków neuroleptycznych małą z rodzaju *Cebus* (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią, z zastosowaniem różnych dawek kwetiapiny, nie wykazały różnicy pomiędzy grupą kwetiapiny a grupą placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków przeciwholinergicznych. Badania kontrolowane placebo, oceniające stosowanie stałych dawek kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg/dobę nie przyniosły dowodu na zwiększenie częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków przeciwholinergicznych. Długoterminowe badania skuteczności kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu w zapobieganiu nawrotom schizofrenii nie zostały zweryfikowane w zaślepionych badaniach klinicznych.

W otwartych badaniach klinicznych u pacjentów ze schizofrenią, kwetiapina była skuteczna w utrzymaniu poprawy klinicznej podczas kontynuacji leczenia u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na początkowe leczenie, co sugeruje pewną długoterminową skuteczność.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

W czterech kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oceniających dawki kwetiapiny do 800 mg/dobę w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych (w dwóch kwetiapinę stosowano w monoterapii i w dwóch w terapii skojarzonej z litem lub diwalproinianem), nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo, pod względem częstości występowania pozapiramidowych działań niepożądanych lub równoczesnego stosowania leków przeciwholinergicznych.

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 po 3 i po 12 tygodniach leczenia. Brak danych z badań długoterminowych, które wykazałyby skuteczność kwetiapiny w porównaniu z placebo w zapobieganiu kolejnym epizodom manii lub depresji. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z diwalproeksem lub litem w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych

przez 3 oraz 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż po 3 tygodniach występuje efekt addycyjny. Drugie badanie kliniczne nie wykazało efektu addycyjnego po 6 tygodniach leczenia.

Średnia dawka kwetiapiny w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów odpowiadających na leczenie wynosiła około 600 mg/dobę, a u około 85% pacjentów była w zakresie od 400 do 800 mg/dobę.

W 4 badaniach klinicznych, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I lub II, stosowanie kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg było znamienne skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do istotnych miar wyników: średniej poprawy według skali depresji Montgomery-Asberg, (ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MADRS) i odpowiedzi

zdefiniowanej jako co najmniej 50% poprawa łącznej punktacji w skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących kwetiapinę o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach odpowiednio 300 mg i 600 mg.

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

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom oceniających kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność niż leki stabilizujące nastrój, stosowane w monoterapii, w wydłużaniu czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego). 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 litu oraz kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu versus placebo oraz kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów dorosłych z ostrym stanem maniakalnym, różnica średniej poprawy (ang. *Young Mania Rating Scale*, YMRS) pomiędzy grupą przyjmujących dodatkowo lit, a grupą przyjmującą dodatkowo placebo wyniosła 2,8 punktu, a różnica odsetków pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowiedź określono jako 50% poprawę YMRS względem wartości wyjściowej) wyniosła 11% (79% w grupie litu vs. 68% w grupie placebo).

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat leczenia) 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 afektywnej dwubiegunową I typu. 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. Nie wydaje się, by u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na terapię kwetiapiną, po zmianie terapii z kwetiapiny na lit nastąpiło wydłużenie czasu do nawrotu zmienionego nastroju, w porównaniu z dalszym leczeniem kwetiapiną.

W badaniach klinicznych wykazano, że kwetiapina jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii, gdy jest podawana dwa razy na dobę, chociaż okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Wskazują na to także dane z badań z użyciem emisyjnej tomografii pozytonowej (ang. *positron emission tomography*, PET), które wykazały, że połączenia kwetiapiny z receptorami 5HT₂ i D₂ utrzymywały się do 12 godzin po podaniu leku. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa dawek większych niż 800 mg na dobę.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych były podobne 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 placebo przeprowadzanych wśród pacjentów z MDD oraz pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej większy odsetek objawów pozapiramidowych był obserwowany u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych 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 ciężkich zaburzeniach depresyjnych, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu oraz 3,2% w przypadku placebo. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej jak i MDD, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju ruchowego, mimowolnych skurczów mięśni, hiperaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach (trwających od 3 do 8 tygodni) z zastosowaniem stałych dawek (w zakresie od 50 mg/dobę do 800 mg/dobę) zaobserwowano średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną w zakresie od 0,8 kg w przypadku 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% w przypadku dawki dobowej 400 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 600 i 800 mg), w porównaniu z 3,7% w przypadku pacjentów leczonych placebo.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu porównującym zastosowanie litu z kwetiapiną w postaci o przedłużonym uwalnianiu do użycia kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu z placebo u dorosłych pacjentów z ciężkim epizodem manii wykazano więcej działań niepożądanych po stosowaniu litu z kwetiapiną w postaci o przedłużonym uwalnianiu (63% versus 48% w grupie stosującej kwetiapinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych, które stwierdzano u 16,8% pacjentów w grupie z terapią dodaną litem, a u 6,6% w grupie przyjmujących dodatkowo placebo, z których większość stanowiło drżenie występujące u 15,6% pacjentów w grupie litu, a u 4,9% pacjentów w grupie placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie pacjentów stosujących kwetiapinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu z litem (12,7%) niż w grupie pacjentów stosujących kwetiapinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu z placebo (5,5%). Ponadto, zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) na koniec okresu leczenia wystąpiło u większego odsetka pacjentów leczonych litem (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), podczas którego pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie okres odstawienia, podczas którego pacjenci byli losowo przydzielani do grupy stosującej kwetiapinę lub 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 do stanu wyjściowego przed badaniem 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 ze stanem wyjściowym przed badaniem otwartym.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu chorób otepiennych, częstość działań niepożądanych mózgowo-naczyniowych w przeliczeniu na 100 pacjentolat 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 neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/L$, częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/L$ wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu z 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmniejszenia liczby neutrofilów do przedziału $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ 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 neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/L$ częstość wystąpienia u pacjentów leczonych kwetiapiną przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/L$ 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 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 stężeń hormonów tarczycy nie były związane z klinicznie objawową niedoczynnością tarczycy.

Zmniejszenie całkowitej i 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 mającym na celu ocenę kataraktogennego wpływu kwetiapiny (w dawkach 200-800 mg/dobę) versus rysperydon (w dawkach 2-8 mg) u pacjentów ze schizofrenią lub z zaburzeniem schizoafektywnym, odsetek pacjentów ze zwiększeniem stopnia zmętnienia soczewki nie był większy u pacjentów przyjmujących kwetiapinę (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%), w odniesieniu do pacjentów z okresem ekspozycji na lek wynoszącym co najmniej 21 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny sprawdzano w 3-tygodniowym badaniu z kontrolą placebo dotyczącym leczenia manii (n=284 pacjentów z USA, w wieku 10-17 lat). U około 45% populacji pacjentów zdiagnozowano także ADHD. Przeprowadzono również 6-tygodniowe badanie z kontrolą placebo dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13-17 lat). W obydwu badaniach wykluczono pacjentów ze stwierdzonym brakiem reakcji na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczęto od dawki 50 mg/dobę, którą w drugim dniu zwiększono do 100 mg/dobę; następnie dawkę stopniowo zwiększano do dawki docelowej (mania 400-600 mg/dobę; schizofrenia 400-800 mg/dobę) poprzez dodanie 100 mg/dobę, w dwóch lub trzech dawkach.

W badaniach dotyczących leczenia manii, różnica w zmianie średniej najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares*, LS) w stosunku do wartości wyjściowej w skali YMRS (substancja czynna minus placebo), wyniosła -5,21 dla kwetiapiny podawanej w dawce 400 mg/dobę i -6,56 dla kwetiapiny podawanej w dawce 600 mg/dobę. Liczba pacjentów wykazujących poprawę stanu klinicznego ($\geq 50\%$ w skali YMRS) to 64% wśród pacjentów przyjmujących kwetiapinę w dawce 400 mg/dobę, 58% wśród pacjentów przyjmujących kwetiapinę w dawce 600 mg/dobę i 37% pacjentów otrzymujących

placebo.

W badaniach dotyczących leczenia schizofrenii różnica w zmianie średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła w skali PANSS (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*) -8,16 dla kwetiapiny podawanej w dawce 400 mg/dobę i -9,29 dla kwetiapiny podawanej w dawce 800 mg/dobę (leczenie aktywne bez użycia placebo). Ani mała dawka kwetiapiny (400 mg/dobę), ani duża dawka (800 mg/dobę) nie wywołała odpowiedzi na leczenie u większej liczby pacjentów niż w przypadku placebo. Odpowiedź pacjentów na leczenie zdefiniowano tutaj jako zmniejszenie nasilenia objawów schizofrenii w skali PANSS o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. Zarówno w przypadku pacjentów z rozpoznaniem manii, jak i schizofrenii, podawanie większych dawek wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi na leczenie.

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

Nie są dostępne dane dotyczące wyników utrzymania efektu leczenia 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 vs. placebo wynosiła 12,9% vs. 5,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% vs. 1,1% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Odsetki przypadków przyrostu masy ciała $\geq 7\%$ względem wartości wyjściowej w grupie przyjmujących lek aktywny vs. placebo wynosiły 17% vs. 2,5% w badaniach dotyczących schizofrenii oraz manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz 13,7% vs. 6,8% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Odsetki zdarzeń związanych z samobójstwem w grupie leczonych lekiem aktywnym versus placebo wynosiły 1,4% vs. 1,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% vs. 0% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Podczas przedłużonej fazy obserwacji kontrolnej po leczeniu w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej zaobserwowano dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów; jeden z tych pacjentów w czasie zaistnienia zdarzenia przyjmował leczenie kwetiapiną.

Bezpieczeństwo stosowania długoterminowego

26-tygodniowe otwarte przedłużenie badań ostrych (n=380 pacjentów), z kwetiapiną elastycznie dawkowaną w dawce 400-800 mg/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 notowane u dzieci i młodzieży częściej niż wśród pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 oraz 4.8). W odniesieniu do przyrostu masy ciała, 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i intensywnie metabolizowana. Przyjmowanie z pokarmem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Maksymalne stężenie molowe czynnego metabolitu, norkwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi około 35%

wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa w zatwierdzonym zakresie dawkowania.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, w postaci niezmienionej wydalone jest z moczem i kałem mniej niż 5% podanej substancji. Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP 3A4.

Norkwetiapina powstaje i jest metabolizowana głównie przez CYP3A4.

Około 73% radioaktywnej dawki wydalone jest z moczem, a 21% z kałem.

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności *in vitro* ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Zahamowanie cytochromu CYP w warunkach *in vitro* zachodzi wyłącznie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg/dobę. W związku z tymi wynikami badań *in vitro* jest mało prawdopodobne, 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 celowanym badaniu interakcji u pacjentów z psychozami nie obserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Eliminacja

Okresy półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynoszą odpowiednio około 7 i 12 godzin. Średnia frakcja molowa podanej dawki w postaci wolnej kwetiapiny oraz aktywnego u ludzi metabolitu norkwetiapiny wydalaną w moczu wynosi < 5%.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był mniejszy o około 25% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min/1,73 m²), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie.

Zaburzenia czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu zmniejsza się o około 25% u osób ze stwierdzonym zaburzeniem czynności wątroby (stabilna marskość alkoholowa wątroby). Jako że kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby spodziewane jest zwiększenie stężenia kwetiapiny w osoczu. U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki leku (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Poddano analizie dane z badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem 9 dzieci w wieku 10-12 lat i 12 młodych pacjentów stosujących ustalone dawki 400 mg kwetiapiny dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym, znormalizowane względem dawki stężenie w osoczu substancji macierzystej,

kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) było na ogół podobne, jak u pacjentów dorosłych, chociaż C_{max} u dzieci miało wartości z górnej części zakresu obserwowanego u dorosłych. Wartości AUC i C_{max} czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, w przybliżeniu odpowiednio 62% i 49 % u dzieci (w wieku 10-12 lat) oraz odpowiednio 28% i 14% u młodzieży (w wieku 13-17 lat) w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W serii badań genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono dowodów na genotoksyczność kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych przy klinicznie istotnym poziomie ekspozycji zaobserwowano następujące zmiany, które nie zostały dotychczas potwierdzone w długoterminowych badaniach klinicznych:

U szczurów obserwowano odkładanie się barwnika w tarczycy; u małp *Cynomolgus* zaobserwowano hipertrofię pęcherzyków gruczołu tarczowego, obniżenie w osoczu stężeń T_3 , zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek; a u psów zmętnienie soczewki i zaćmę (patrz punkt 5.1 Zaćma/zmętnienie soczewki).

W badaniu toksycznego oddziaływania 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 matczyny, przejawiającego się zmniejszonym przyrostem masy ciała samicy ciężarnej. Te działania były wyraźnie widoczne przy poziomie ekspozycji samicy podobnym lub nieco większym niż występujący u ludzi przy stosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej. Istotność tych spostrzeżeń dla stosowania leku u ludzi jest nieznana.

W badaniu dotyczącym płodności przeprowadzonym u szczurów stwierdzono marginalne zmniejszenie płodności samców oraz ciężę urojone, przedłużające się fazy międzyrujowe, wydłużone przerwy przed kojarzeniem się oraz zmniejszenie odsetka cięż. 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (PH-101 i 102)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon (K-30)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6cP
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek
Żelaza tlenek żółty (E 172) (dla tabletek 25 mg, 100 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko dla tabletek 25 mg)
Czarny tusz do nadruku zawierający szelak i żelaza tlenek czarny (dla tabletek 100 mg, 200 mg, 300 mg).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Quetiapine Aurovitas, jest dostępny w blisterach (tj. w białych, nieprzezroczystych, blisterach z folii PVC/Aluminium) i butelkach z HDPE z zamknięciem z PP, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Blister: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180, 240 tabletek powlekanych.

Butelka z HDPE: 60, 100, 250, 500, 1000 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25 mg, pozwolenie nr:

100 mg, pozwolenie nr:

200 mg, pozwolenie nr:

300 mg, pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO