

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ApoTiapina, 25 mg, tabletki powlekane
ApoTiapina, 100 mg, tabletki powlekane
ApoTiapina, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana 25 mg zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Każda tabletki powlekana 100 mg zawiera 100 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Każda tabletki powlekana 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna i żółcień pomarańczowa (E110).

Każda tabletki powlekana 25 mg zawiera 7,00 mg laktozy jednowodnej i 0,003 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Każda tabletki powlekana 100 mg zawiera 28,00 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana 200 mg zawiera 56,00 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

ApoTiapina, 25 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane koloru brzoskwiniowego o średnicy ok. 5,7 mm.

ApoTiapina, 100 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe, żółte tabletki powlekane z zaznaczoną linią podziału po jednej stronie, o średnicy ok. 9,1 mm.

ApoTiapina, 200 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane z zaznaczoną linią podziału po jednej stronie, o średnicy ok. 12,1 mm.

Tabletki 100 mg i 200 mg można dzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ApoTiapina jest wskazana w leczeniu:

- schizofrenii,
- choroby afektywnej dwubiegunowej:
 - w leczeniu epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej,
 - w leczeniu dużych epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej,
 - w zapobieganiu nawrotom u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi, u pacjentów z epizodami maniakalnymi lub depresyjnymi reagujących na leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla każdego wskazania obowiązuje inny schemat dawkowania. Należy upewnić się, że pacjent otrzymał klarowne informacje dotyczące odpowiedniego dawkowania w przypadku jego choroby.

Produkt leczniczy ApoTiapina można stosować z posiłkiem lub bez posiłku.

Dorośli

Leczenie schizofrenii:

W leczeniu schizofrenii produkt leczniczy ApoTiapina należy stosować dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi: 50 mg (1. dzień), 100 mg (2. dzień), 200 mg (3. dzień) i 300 mg (4. dzień).

Począwszy od 4. dnia, dawkę należy stopniowo zwiększać do dawki skutecznej, wynoszącej zazwyczaj od 300 mg do 450 mg na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji klinicznej i tolerancji przez pacjenta, dawkę można dostosować w zakresie od 150 mg do 750 mg na dobę.

Leczenie epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej:

W leczeniu epizodów maniakalnych towarzyszących chorobie dwubiegunowej produkt leczniczy ApoTiapina należy stosować dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi: 100 mg (1. dzień), 200 mg (2. dzień), 300 mg (3. dzień) i 400 mg (4. dzień). Następnie dawkę można zwiększać, nie więcej niż o 200 mg na dobę, do dawki 800 mg na dobę, podanej 6. dnia.

W zależności od indywidualnej reakcji klinicznej i tolerancji przez pacjenta dawkę można dostosować w zakresie od 200 mg do 800 mg na dobę. Zazwyczaj dawka skuteczna mieści się w zakresie od 400 mg do 800 mg na dobę.

Leczenie epizodów depresyjnych w chorobie dwubiegunowej:

Kwetiapinę należy stosować raz na dobę, przed snem. Całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi: 50 mg (1. dzień), 100 mg (2. dzień), 200 mg (3. dzień) i 300 mg (4. dzień). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie wykazano dodatkowych korzyści związanych ze stosowaniem dawki dobowej 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg (patrz punkt 5.1). Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści ze stosowania dawki dobowej 600 mg. Dawki większe niż 300 mg na dobę powinny być zalecane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby dwubiegunowej. Badania kliniczne wykazały, że w przypadku złej tolerancji produktu można rozważyć u niektórych pacjentów zmniejszenie dawki dobowej do 200 mg.

Zapobieganie nawrotom w chorobie dwubiegunowej:

Pacjenci, u których wystąpiła reakcja na kwetiapinę stosowaną w leczeniu ostrej fazy choroby dwubiegunowej, powinni kontynuować stosowanie produktu leczniczego w tej samej dawce w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych, mieszanych lub depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej. Dawkę można modyfikować w zakresie od 300 mg do 800 mg na dobę, zależnie od indywidualnej reakcji klinicznej i tolerancji przez pacjenta. Ważne, aby w leczeniu podtrzymującym stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Podobnie jak inne produkty przeciwpsychotyczne, kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie leczenia. W zależności od indywidualnej reakcji klinicznej i tolerancji przez pacjenta konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki i wybór mniejszej dawki leczniczej, niż stosowana u młodszych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku średni klirens osoczowy kwetiapiny był o 30 do 50% mniejszy w porównaniu z młodszymi pacjentami.

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

Dzieci i młodzież:

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak danych przemawiających za stosowaniem w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z kontrolowanych badań z placebo przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, dlatego należy ją ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie leczenia. U pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozpoczynać leczenie od dawki 25 mg na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji klinicznej i tolerancji przez pacjenta dawkę należy zwiększać codziennie o 25 mg do 50 mg na dobę, aż do osiągnięcia dawki skutecznej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z inhibitorami CYP 3A4 cytochromu P450, takimi jak inhibitory proteazy HIV, produkty przeciwgrzybicze z grupy pochodnych azolu, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon. Patrz także punkt 4.5.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ kwetiapina jest stosowana w różnych wskazaniach, jej profil bezpieczeństwa należy rozpatrywać z uwzględnieniem indywidualnego rozpoznania u danego pacjenta oraz zastosowanej dawki.

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

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak danych wspierających stosowanie w tej grupie wiekowej. W badaniach klinicznych wykazano, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u dorosłych (patrz punkt 4.8), u dzieci i młodzieży częściej niż u dorosłych występowały pewne działania niepożądane (zwiększone łaknienie, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy i objawy pozapiramidowe) oraz działanie niepożądane niewystępujące wcześniej w badaniach z udziałem dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego). U dzieci i młodzieży odnotowano także zmiany w wynikach badań czynności gruczołu tarczowego.

Ponadto, przez okres dłuższy niż 26 tygodni nie badano długoterminowych następstw leczenia odnośnie rozwoju i dojrzewania. Nie jest znany długoterminowy wpływ na rozwój poznawczy i behawioralny.

W kontrolowanych badaniach placebo, przeprowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży, stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (EPS) u pacjentów ze schizofrenią i manią dwubiegunową, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa, myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego:

Depresja w przebiegu choroby 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. Poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia i w związku z tym pacjent

powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu jej wystąpienia. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw nasila się we wczesnej fazie poprawy klinicznej.

Ponadto lekarz prowadzący powinien rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym odstawieniu produktu leczniczego, biorąc pod uwagę czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.

Także inne stany psychiczne, w których jest stosowana kwetiapina, mogą się wiązać z nasilonym ryzykiem zdarzeń związanych z próbami samobójczymi. Ponadto, stany te mogą współistnieć - z dużymi epizodami depresyjnymi. Z tych powodów u pacjentów z dużymi epizodami depresyjnymi, leczonych kwetiapiną, należy zachować te same środki ostrożności, jak u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi.

Wykazano, że u pacjentów, u których występowały w wywiadzie zdarzenia związane z próbami samobójczymi lub myśli samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, występuje nasilone ryzyko zamiarów lub prób samobójczych. Pacjenci ci podczas leczenia powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską. Wyniki metaanalizy klinicznych badań kontrolowanych z placebo, dotyczących stosowania leków przeciwdepresyjnych u dorosłych z zaburzeniami psychicznymi, wykazały nasilone ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne, w porównaniu do otrzymujących placebo.

Podczas leczenia należy ściśle nadzorować pacjentów, zwłaszcza z grupy zwiększonego ryzyka, szczególnie na początku leczenia i po zmianie dawki. Pacjentów (i ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności obserwacji pod kątem wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego, pojawienia się zachowań lub myśli samobójczych oraz niecodziennych zmian w zachowaniu.

W badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej odnotowano nasilone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych pacjentów poniżej 25 lat, którzy byli leczeni kwetiapiną, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%).

Senność i zawroty głowy:

Leczenie kwetiapiną wiąże się z występowaniem senności i innych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z epizodami depresji w chorobie dwubiegunowej objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt lekarskich przez co najmniej dwa pierwsze tygodnie od wystąpienia senności lub do czasu poprawy, i może być konieczne rozważenie przerwania leczenia.

Leczenie kwetiapiną wiąże się także z występowaniem hipotonii ortostatycznej i wywoływanych przez nią zawrotów głowy (patrz punkt 4.8), które podobnie jak senność, występują zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki. Może to nasilać występowanie przypadkowych urazów (wskutek upadku), zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Należy więc uprzedzić pacjentów o potrzebie zachowania ostrożności, dopóki nie poznają potencjalnego działania leku na swój organizm.

Choroby układu krążenia:

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznanymi chorobami układu krążenia, chorobami naczyniowymi mózgu lub innymi stanami predysponującymi do wystąpienia hipotonii. Kwetiapina może wywołać hipotonię ortostatyczną, zwłaszcza w początkowym okresie zwiększania dawki. W takim przypadku należy rozważyć zmniejszenie dawki lub jej wolniejsze zwiększanie. Powolne dostosowanie dawki należy rozważyć u pacjentów z objawami choroby układu krążenia.

Napady drgawkowe:

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono różnic w częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Brak danych

dotyczących napadów drgawkowych u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe:

W kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów leczenie kwetiapiną wiązało się ze zwiększonym, w porównaniu z placebo, występowaniem objawów pozapiramidowych u pacjentów z dużymi epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Stosowanie kwetiapiny związane jest z występowaniem akatyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub trudnym do zniesienia niepokojem i potrzebą bycia w ciągłym ruchu, z jednoczesną niemożnością siedzenia lub stania w pozycji nieruchomej. Dla pacjentów, u których wystąpią te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne:

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

Złośliwy zespół neuroleptyczny:

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego wiąże się ze stosowaniem produktów przeciwpsychotycznych, w tym również kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne to hipertermia, zmiany stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W takim przypadku należy przerwać stosowanie kwetiapiny i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia:

W badaniach klinicznych kwetiapiny niezbyt często obserwowano ciężką neutropenię (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii występowała w ciągu kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia kwetiapiną. Nie obserwowano wyraźnego związku między występowaniem neutropenii a dawką produktu leczniczego. Z doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że leukopenia i (lub) neutropenia ustępują po zakończeniu leczenia produktem ApoTiapina. Możliwe czynniki ryzyka neutropenii to mała liczba krwinek białych występująca przed leczeniem oraz neutropenia polekowa w wywiadzie. Kwetiapinę należy odstawić u pacjentów z liczbą neutrofilów $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych infekcji oraz monitorować liczbę neutrofilów (do czasu jej zwiększenia do $>1,5 \times 10^9/l$). (Patrz punkt 5.1).

Interakcje:

Patrz także punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i silnych produktów leczniczych indukujących enzymy wątrobowe, takich jak karbamazepina lub fenytoina, znacznie zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów stosujących produkt leczniczy zwiększający aktywność enzymów wątrobowych leczenie kwetiapiną można rozpocząć jedynie w przypadku, gdy lekarz uzna, że korzyści wynikające z jej zastosowania przewyższają ryzyko związane z odstawieniem produktu indukującego enzymy wątrobowe. Ważne, aby wszelkie zmiany dotyczące leczenia produktem indukującym enzymy wątrobowe przeprowadzać stopniowo i, jeśli to konieczne, zastąpić go produktem leczniczym pozbawionym właściwości induktora enzymatycznego (np. walproinian sodu).

Masa ciała:

Informowano o zwiększeniu masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną. Należy kontrolować masę ciała i postępować zgodnie ze wskazówkami klinicznymi i wytycznymi dotyczącymi stosowania produktów przeciwpsychotycznych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia:

U pacjentów leczonych kwetiapiną opisywano rzadkie przypadki hiperglikemii, rozwinięcia się lub zaostrezenia istniejącej wcześniej cukrzycy, której czasem towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka, ze zgonami włącznie (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach poprzedzało je zwiększenie masy ciała, które może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia cukrzycy. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjentów zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania produktów przeciwpsychotycznych. Pacjentów leczonych jakimkolwiek produktem przeciwpsychotycznym, w tym także kwetiapiną, należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie i łaknienie, wielomocz i osłabienie). U pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka cukrzycy należy regularnie obserwować pod kątem pogorszenia kontroli stężenia glukozy we krwi. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Lipidy:

W badaniach klinicznych kwetiapiny odnotowano zwiększenie stężenia triglicerydów, frakcji LDL cholesterolu i cholesterolu całkowitego oraz zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu (patrz punkt 4.8). W przypadku zmiany profilu lipidowego, należy postępować zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Ryzyko metaboliczne:

Ze względu na odnotowane w badaniach klinicznych zmiany masy ciała, stężenia glukozy (patrz hiperglikemia) i lipidów w osoczu, u pacjentów (także w przypadku prawidłowych wartości wyjściowych) może wystąpić pogorszenie profilu ryzyka zmian metabolicznych. W takim przypadku należy postępować zgodnie z wytycznymi klinicznymi i zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT:

W badaniach klinicznych i podczas stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie wykazano trwałego całkowitego wydłużenia odstępu QT związanego ze stosowaniem kwetiapiny. W badaniach po wprowadzeniu leku do obrotu, po zastosowaniu terapeutycznych dawek kwetiapiny zgłaszano wydłużenie odstępu QT po dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie, jak w przypadku innych produktów przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, stosując kwetiapinę u pacjentów z chorobą układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Zachowanie ostrożności jest również konieczne, gdy kwetiapinę stosuje się jednocześnie z innymi produktami wydłużającymi odstęp QT oraz z neuroleptykami, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezmią (patrz punkt 4.5).

Odstawienie:

Po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Wskazane jest stopniowe odstawianie produktu przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem:

Produkt leczniczy ApoTiapina nie jest dopuszczony do leczenia pacjentów z psychozą w przebiegu otępienia.

W randomizowanych, kontrolowanych badaniach z placebo, przeprowadzonych u pacjentów z demencją, leczonych niektórymi nietypowymi produktami przeciwpsychotycznymi, odnotowano ok. 3-krotne zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z krążeniem mózgowym. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka w przypadku stosowania innych produktów przeciwpsychotycznych lub innych grup pacjentów. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

W metaanalizie dotyczącej nietypowych produktów przeciwpsychotycznych stwierdzono, że u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem ryzyko zgonu jest większe niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych kontrolowanych badaniach z placebo dotyczących kwetiapiny, przeprowadzonych w tej samej populacji pacjentów (n = 710; średnia wieku: 83 lata; przedział: 56-99 lat), częstość zgonów w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiła 5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Śmierć pacjentów biorących udział w tych badaniach następowała z różnych przyczyn, zgodnie z przewidywaniami dla tej populacji. Przytoczone dane nie dowodzą związku przyczynowego między leczeniem kwetiapiną a zgonami wśród pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

Dysfagia:

Po zastosowaniu kwetiapiny zgłaszano przypadki dysfagii (patrz punkt 4.8). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE):

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym ApoTiapina oraz podczas jego trwania należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE i podjąć działania zapobiegawcze.

Zapalenie trzustki:

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu raportowano o zapaleniu trzustki, jednak związek przyczynowy nie został ustalony. W raportach sporządzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu u wielu pacjentów występowały czynniki powiązane z zapaleniem trzustki, takie jak zwiększenie stężenia triglicerydów (patrz punkt 4.4 Lipidy), kamica żółciowa i spożywanie alkoholu.

Dodatkowe informacje:

Dane z badań dotyczących stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z walproinianem sodu lub produktami litu w ostrych epizodach maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego są ograniczone, jednak leczenie skojarzone było dobrze tolerowane (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dane wykazały działanie addycyjne w 3. tygodniu leczenia.

Laktoza:

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

Jednym ze składników produktu ApoTiapina, 25 mg jest żółcień pomarańczowa (E110), która może wywoływać reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na wpływ kwetiapiny na czynność ośrodkowego układu nerwowego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu ApoTiapina z innymi lekami o działaniu ośrodkowym lub z alkoholem.

CYP3A4 cytochromu P450 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny. W badaniu interakcji z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, który jest inhibitorem CYP3A4, powodowało 5-8-krotne zwiększenie AUC kwetiapiny. Z tego powodu przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4. Nie zaleca się również picia soku grejpfrutowego podczas leczenia kwetiapiną.

W badaniu z zastosowaniem dawek wielokrotnych, przeprowadzonym w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny stosowanej przed i podczas leczenia karbamazepiną (znanym induktorem aktywności enzymów wątrobowych), stwierdzono że jednoczesne stosowanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Zwiększenie klirensu zmniejszało całkowity wpływ kwetiapiny na organizm (mierzony jako AUC) średnio o 13% w stosunku do wartości uzyskiwanej podczas stosowania kwetiapiny w monoterapii, chociaż u niektórych pacjentów obserwowano silniejsze działanie. W wyniku tej interakcji mogą występować mniejsze stężenia leku w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z fenytoiną (innym produktem zwiększającym aktywność enzymów mikrosomalnych) znacznie zwiększało klirens kwetiapiny (o około 450%). U pacjentów stosujących produkt zwiększający aktywność enzymów wątrobowych leczenie kwetiapiną można rozpocząć jedynie w przypadku, gdy lekarz uzna, że korzyści wynikające z jej zastosowania przewyższają ryzyko związane z odstawieniem produktu indukującego enzymy wątrobowe. Ważne, aby wszelkie zmiany dotyczące leczenia produktem indukującym enzymy wątrobowe przeprowadzać stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go produktem, który nie indukuje enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu) (patrz także punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się znacząco po jednoczesnym podaniu produktów przeciwdepresyjnych: imipraminy (znanego inhibitora CYP2D6) ani fluoksetyny (znanego inhibitora CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się znacząco po jednoczesnym podaniu produktów przeciwpsychotycznych: rysperydonu lub haloperydolu. Natomiast jednoczesne stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny zwiększało klirens kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się po jednoczesnym podaniu cymetydyny.

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce litu stosowanego równocześnie z kwetiapiną.

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmieniała się w sposób istotny klinicznie w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.

Nie przeprowadzono badań interakcji z produktami najczęściej stosowanymi w chorobach układu krążenia.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny i produktów o znanym działaniu zaburzającym równowagę elektrolitową lub wydłużającym odstęp QT.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wyniku testu immunoenzymatycznego 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

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwetiapiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały dotychczas działania teratogennego kwetiapiny, ale nie badano jej potencjalnego wpływu na narząd wzroku w okresie płodowym. Z tego powodu kwetiapinę należy stosować w okresie ciąży jedynie w przypadku, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

U noworodków narażonych na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) w czasie trzeciego trymestru ciąży występuje ryzyko działań niepożądanych, takich jak zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne, które mogą zmieniać się w zależności od ciężkości

przebiegu oraz czasu trwania porodu. Odnotowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia podczas karmienia. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane. Obserwowano objawy odstawienia u noworodków, których matki stosowały podczas ciąży kwetiapinę.

Znane są raporty dotyczące wydzielania kwetiapiny do mleka kobiet karmiących piersią, jednak dane dotyczące stopnia wydzielania nie są zgodne. Kobietom karmiącym piersią zaleca się unikanie karmienia naturalnego podczas leczenia produktem ApoTiapina.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na działanie kwetiapiny głównie na ośrodkowy układ nerwowy, może ona zaburzać czynności wymagające koncentracji. Z tego powodu należy doradzić pacjentom, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do czasu ustalenia indywidualnej reakcji na kwetiapinę.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem kwetiapiny są senność, zawroty głowy, suchota błony śluzowej jamy ustnej, niewielkie osłabienie, zaparcia, tachykardia, hipotonia ortostatyczna i niestrawność.

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwpsychotycznych, stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększeniem masy ciała, omdleniami, wystąpieniem złośliwego zespołu neuroleptycznego, leukopenią, neutropenią i obrzękami obwodowymi.

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem kwetiapiną przedstawiono poniżej zgodnie z zaleceniami Rady Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (Grupa Robocza CIOMS III; 1995).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: zmniejszenie stężenia hemoglobiny ²³

Często: leukopenia ²⁷, zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofili ²⁸

Niezbyt często: trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszenie liczby krwinek płytkowych ¹⁴

Rzadko: agranulocytoza ²⁹

Nieznana: neutropenia ¹

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: nadwrażliwość (w tym skórne reakcje alergiczne)

Bardzo rzadko: reakcja anafilaktyczna ⁶

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: Hiperprolaktynemia ¹⁶, zmniejszenie stężenia całkowitej tyroksyny (T_4) ²⁵, zmniejszenie stężenia wolnej tyroksyny (T_4) ²⁵, zmniejszenie stężenia całkowitej trijodotyroniny (T_3) ²⁵, zwiększenie stężenia

	TSH ²⁵
<i>Niezbyt często:</i>	zmniejszenie stężenia wolnej trijodotyroniny (T ₃) ²⁵ , niedoczynność gruczołu tarczowego ²²
<i>Bardzo rzadko:</i>	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
<i>Bardzo często:</i>	zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{11,31} , zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) ^{12,31} , zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu ^{18,31} , zwiększenie masy ciała ^{9,31}
<i>Często:</i>	zwiększone łaknienie, zwiększenie stężenia glukozy do stężenia występującego w hiperglikemii ^{7,31}
<i>Niezbyt często:</i>	hiponatremia ²⁰ , cukrzyca ^{1,5,6}
<i>Rzadko:</i>	zespół metaboliczny ³⁰
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
<i>Często:</i>	zaburzenia snu i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze ²¹
<i>Rzadko:</i>	somnambulizm i związane z nim reakcje, takie jak mówienie przez sen i jedzenie podczas snu
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
<i>Bardzo często:</i>	zawroty głowy ^{4,17} , senność ^{2,17} , ból głowy
<i>Często:</i>	Omdlenia ^{4,17} , objawy pozapiramidowe ^{1,22} , dyzartria
<i>Niezbyt często:</i>	napady drgawek ¹ , zespół niespokojnych nóg, dyskinezy późne ^{1,6}
<i>Zaburzenia serca</i>	
<i>Często:</i>	tachykardia ⁴ , palpacje ²⁴
<i>Niezbyt często:</i>	wydłużenie odstępu QT ^{1,13,19}
<i>Zaburzenia oka</i>	
<i>Często:</i>	niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia naczyń</i>	
<i>Często:</i>	hipotonia ortostatyczna ^{4,17}
<i>Rzadko:</i>	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ¹
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
<i>Często:</i>	zapalenie błony śluzowej nosa, duszność ²⁴
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
<i>Bardzo często:</i>	suchość błony śluzowej jamy ustnej
<i>Często:</i>	zaparcia, niestrawność, wymioty ²⁶
<i>Niezbyt często:</i>	dysfagia ⁸
<i>Rzadko:</i>	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
<i>Często:</i>	zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) ³ , zwiększenie aktywności GGTP ³
<i>Rzadko:</i>	żółtaczka ⁶ , zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

<i>Bardzo rzadko:</i>	obrzęk naczynioruchowy ⁶ , zespół Stevensa-Johnsona ⁶
<i>Nieznana:</i>	toksyczne martwicze oddzielanie naskórka, rumień wielopostaciowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

<i>Bardzo rzadko:</i>	rabdomioliza
-----------------------	--------------

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

<i>Niezbyt często:</i>	zaburzenia seksualne
<i>Rzadko:</i>	priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia menstruacji

Stan ciąży, porodu i okołoporodowy

Nieznana: noworodkowy zespół odstawienia leku (patrz punkt 4.6)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

<i>Bardzo często:</i>	objawy odstawienne ^{1, 10}
<i>Często:</i>	łagodne osłabienie, obrzęk obwodowy, drażliwość, gorączka
<i>Rzadko:</i>	złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia

Badania diagnostyczne

<i>Rzadko:</i>	zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi ¹⁵
----------------	---

⁽¹⁾ Patrz punkt 4.4.

⁽²⁾ Może wystąpić senność, zazwyczaj w pierwszych dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia, która zwykle ustępuje podczas dłuższego stosowania kwetiapiny.

⁽³⁾ U niektórych pacjentów leczonych kwetiapiną odnotowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) lub GGTP w surowicy (zmiana z wartości prawidłowych do 3-krotnie większych od prawidłowych w dowolnym czasie). To zwiększenie aktywności było na ogół odwracalne podczas kontynuowania leczenia kwetiapiną.

⁽⁴⁾ Kwetiapina, podobnie jak inne produkty przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1 -adrenergiczne, może powodować hipotonię ortostatyczną, z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów omdleniami, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).

⁽⁵⁾ Bardzo rzadko informowano o zaostrzeniu objawów występującej wcześniej cukrzycy.

⁽⁶⁾ Częstość występowania tych działań niepożądanych określono jedynie na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu kwetiapiny w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu.

⁽⁷⁾ Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) oraz po posiłku ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), co najmniej w jednym oznaczeniu.

⁽⁸⁾ Zwiększenie częstości utrudnień przy połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo odnotowano jedynie w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby

dwubiegunowej.

⁽⁹⁾ Na podstawie >7% zwiększenia masy ciała w porównaniu z masą ciała przed rozpoczęciem leczenia;

dotyczy zwłaszcza pierwszych tygodni leczenia.

⁽¹⁰⁾ Najczęściej obserwowanymi objawami odstawienia występującymi w kontrolowanych placebo badaniach

klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość występowania tych objawów znamienne się zmniejszała po tygodniu od odstawienia produktu.

⁽¹¹⁾ Stężenie triglicerydów u pacjentów ≥ 18 lat: ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) lub u pacjentów < 18 lat: ≥ 150

mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l), co najmniej w jednym oznaczeniu.

⁽¹²⁾ Stężenie cholesterolu u pacjentów ≥ 18 lat: ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) lub u pacjentów < 18 lat: ≥ 200

mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l), co najmniej w jednym oznaczeniu. Bardzo często występowało zwiększenie stężenia frakcji LDL cholesterolu o ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Średnia zmiana wartości u pacjentów, u których odnotowano to zwiększenie, wynosiła 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).

⁽¹³⁾ Patrz tekst poniżej.

⁽¹⁴⁾ Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/l$ co najmniej w jednym oznaczeniu.

⁽¹⁵⁾ Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej raportowane w badaniach klinicznych, niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.

⁽¹⁶⁾ Stężenia prolaktyny u pacjentów > 18 lat - mężczyźni: > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l); kobiety w każdym wieku:

> 30 $\mu\text{g/l}$ (> 1304.34 pmol/l).

⁽¹⁷⁾ Działanie niepożądane, które może powodować upadki.

⁽¹⁸⁾ Frakcja HDL cholesterolu - mężczyźni: < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l); kobiety w dowolnym czasie: < 50 mg/dl

($1,282$ mmol/l).

⁽¹⁹⁾ Pacjenci, u których stwierdzono zmianę odstępu QT w zakresie od < 450 ms (milisekund) do ≥ 450 ms ze

zwiększeniem o ≥ 30 ms. W kontrolowanych badaniach z placebo dotyczących kwetiapiny średnia zmiana i

zakres pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu, były porównywalne z

wynikiem w grupie placebo.

⁽²⁰⁾ Zmiana z > 132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l co najmniej w jednym oznaczeniu.

⁽²¹⁾ Raportowano przypadki występowania myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia kwetiapiną w

postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu lub w początkowym okresie po jego odstawieniu (patrz

punkty 4.4 i 5.1).

⁽²²⁾ Patrz punkt 5.1.

⁽²³⁾ Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) u mężczyzn, ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) u kobiet

przynajmniej raz wystąpiło u 11% pacjentów leczonych kwetiapiną w rozszerzonych długoterminowych

badaniach otwartych. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny w

dowolnym czasie wynosiło 1,50 g/dl.

⁽²⁴⁾ Działania te często występowały u pacjentów z tachykardią, zawrotami głowy, hipotonią ortostatyczną i

(lub) chorobą podstawową serca lub układu oddechowego.

⁽²⁵⁾ Na podstawie zmian początkowych wartości prawidłowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości we

wszystkich badaniach klinicznych, w dowolnym czasie od rozpoczęcia badania.

(26) Na podstawie zwiększenia częstości występowania wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat).

(27) Na podstawie zmian początkowych wartości prawidłowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości we wszystkich badaniach klinicznych, w dowolnym czasie od rozpoczęcia badania. Zmiany liczby krwinek

białych określono jako $\leq 3 \times 10^9/l$, w dowolnym czasie.

(28) Na podstawie zmian początkowych wartości prawidłowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości we

wszystkich badaniach klinicznych, w dowolnym czasie od rozpoczęcia badania. Zmiany liczby eozynofiliów

określono jako $>1 \times 10^9/l$, w dowolnym czasie.

(29) Zmiana początkowej liczby neutrofilów z $\geq 1,5 \times 10^9/l$ do liczby $<0,5 \times 10^9/l$, w dowolnym czasie.

(30) Na podstawie raportów o zdarzeniach niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego, uzyskanych we

wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny.

(31) U niektórych pacjentów w badaniach klinicznych występowało pogorszenie więcej niż jednego czynnika

metabolicznego (masa ciała, stężenie glukozy we krwi, stężenie lipidów we krwi) (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania neuroleptyków zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT, przedsionkowych zaburzeń rytmu, nagłych niewyjaśnionych zgonów, zatrzymania akcji serca i zaburzeń typu *torsade de pointes*, które uznaje się za działania dotyczące całej klasy tych produktów.

W krótkoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i kontrolowanych placebo, przeprowadzonych u pacjentów ze schizofrenią lub epizodem manii w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość objawów pozapiramidowych była zbliżona do występującej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie leczonej kwetiapiną i 8,0% w grupie otrzymującej placebo; epizod manii w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w grupie leczonej kwetiapiną i 11,4% w grupie otrzymującej placebo). W krótkoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i kontrolowanych placebo, przeprowadzonych u pacjentów z epizodem depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie stosującej kwetiapinę wynosiła 8,9% w porównaniu do 3,8% w grupie placebo, jednak częstość poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zespołu pozapiramidowego, drżeń, dyskinez, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychomotorycznej i sztywności mięśni) była ogólnie nieznaczna i nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup.

Leczenie kwetiapiną wiązało się również z niewielkim, zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów gruczołu tarczowego we krwi, zwłaszcza całkowitej i wolnej tyroksyny (T_4). Zmniejszenie stężenia całkowitej i wolnej T_4 było najsilniej zaznaczone podczas pierwszych dwóch do czterech tygodni leczenia kwetiapiną, a następnie utrzymywało się na niezmiennym poziomie podczas długotrwałego leczenia. Niemal we wszystkich przypadkach przerwanie leczenia kwetiapiną wiązało się z odwróceniem wpływu na całkowitą i wolną T_4 , bez względu na czas trwania leczenia. Niewielkie zmniejszenie stężenia całkowitej i odwróconej trijodotyroniny (T_3) występowało jedynie po zastosowaniu większych dawek. Zasadniczo, nie odnotowano zmian stężenia TBG ani wzajemnego zwiększenia stężenia TSH; nic nie wskazuje na to, aby kwetiapina powodowała klinicznie istotne objawy niedoczynności gruczołu tarczowego.

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

U dzieci należy wziąć pod uwagę występowanie takich samych działań niepożądanych, jak u dorosłych. W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, które częściej występują u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) niż u dorosłych, lub których nie obserwowano u dorosłych.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
<i>Bardzo często:</i>	zwiększone łaknienie
<i>Badania diagnostyczne</i>	
<i>Bardzo często:</i>	zwiększenie stężenia prolaktyny ¹ , zwiększenie ciśnienia tętniczego ²
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
<i>Bardzo często:</i>	objawy pozapiramidowe ³
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
<i>Często:</i>	drażliwość ⁴

⁽¹⁾ Stężenie prolaktyny u pacjentów <18 lat: chłopcy: >20 µg/l (>869,56 pmol/l); dziewczynki: >26 µg/l (>1130,428 pmol/l), w dowolnym czasie. U mniej niż 1% pacjentów stężenie prolaktyny wynosiło >100 µg/l.

⁽²⁾ W oparciu o kryteria Narodowych Instytutów Zdrowia (NIH) lub stwierdzenie zwiększenia ciśnienia skurczowego o >20 mm Hg lub ciśnienia rozkurczowego o >10 mm Hg, w dowolnym czasie; na podstawie wyników dwóch badań kontrolowanych z placebo (3 i 6 tygodni) u dzieci i młodzieży.

⁽³⁾ Patrz punkt 5.1.

⁽⁴⁾ Uwaga: Częstość występowania jest zgodna z obserwowaną u dorosłych, ale drażliwość może być związana z innymi klinicznymi implikacjami u dzieci i młodzieży niż u dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych zgłaszano zgony po doraźnym przedawkowaniu (dawka 13,6 gramów), a po wprowadzeniu produktu do obrotu - w dawkach wynoszących zaledwie 6 gramów kwetiapiny stosowanej w monoterapii. Zgłaszano jednak również przeżywalność po doraźnym przedawkowaniu dawkami do 30 gramów. Po wprowadzeniu produktu do obrotu bardzo rzadko zgłaszano przypadki przedawkowania kwetiapiną stosowaną w monoterapii, prowadzące do zgonu lub śpiączki. Ponadto w przypadkach przedawkowania kwetiapiny stosowanej w monoterapii raportowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych: wydłużenie odstępu QT, napady drgawek, stan padaczkowy, rabdomioliza, depresja oddechowa, zatrzymanie moczu, stan splątania, urojenia (*delirium*) i (lub) pobudzenie.

U pacjentów z obecną wcześniej ciężką chorobą układu krążenia może występować nasilone ryzyko skutków przedawkowania (patrz punkt 4.4 Choroby układu krążenia).

Zgłaszano objawy przedmiotowe i podmiotowe, tj. senność i uspokojenie, tachykardię i hipotonię, które na ogół były wywołane nasileniem znanego działania farmakologicznego produktu.

Postępowanie po przedawkowaniu

Brak swoistego *antidotum* dla kwetiapiny. W przypadku ciężkiego zatrucia należy uwzględnić możliwość zażycia kilku produktów. Zaleca się stosowanie procedur intensywnej opieki medycznej: uzyskanie i utrzymanie drożności dróg oddechowych dla zapewnienia właściwego natlenowania i

wentylacji oraz monitorowanie i wspieranie czynności układu krążenia. Mimo że nie prowadzono badań dotyczących przeciwdziałania wchłanianiu produktu po przedawkowaniu, to jednak gdy podejrzewane jest ciężkie przedawkowanie, może być wskazane płukanie żołądka, najlepiej w ciągu godziny od zażycia leku. Należy również rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadkach hipotonii odpornej na leczenie, występującej po przedawkowaniu kwetiapiny, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, takie jak podanie płynów dożylnych i (lub) sympatykomimetyków. Nie należy stosować epinefryny ani dopaminy, ponieważ pobudzenie β -receptorów w połączeniu z zahamowaniem receptorów α , wywołanym przez kwetiapinę, może nasilić hipotonię.

Dopóki pacjent nie powróci do zdrowia, należy prowadzić ścisłą kontrolę lekarską oraz monitorowanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne.
Kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania:

Kwetiapina jest atypowym produktem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej czynny metabolit w osoczu ludzkim, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzekazników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych ($5HT_2$) i dopaminowych (D_1 i D_2) w mózgu. Uważa się, że właśnie to połączenie antagonizmu receptorowego z większą selektywnością wobec $5HT_2$ niż wobec receptorów D_2 odpowiada za kliniczne właściwości przeciwpsychotyczne i za niewielkie pozapiramidowe działania niepożądane kwetiapiny w porównaniu z typowymi produktami przeciwpsychotycznymi. Ponadto norkwetiapina wykazuje silne powinowactwo do transportera norepinefryny (NET). Kwetiapina i norkwetiapina wykazują również silne powinowactwo do receptorów histaminergicznych i α_1 -adrenergicznych oraz mniejsze powinowactwo do receptorów α_2 -adrenergicznych i serotoninowych $5HT_{1A}$. Powinowactwo kwetiapiny do receptorów cholinergicznych typu muskarynowego lub benzodiazepinowych jest bardzo nieznaczne.

Rezultat działania farmakodynamicznego:

Kwetiapina wykazuje działanie w badaniach czynności przeciwpsychotycznej, takich jak test odruchu warunkowego unikania. Blokuję również działanie agonistów dopaminy (mierzone w testach behawioralnych lub elektrofizjologicznych) i zwiększa stężenie metabolitów dopaminy - wskaźnika neurochemicznego blokady receptora D_2 .

W badaniach przedklinicznych oceniających objawy pozapiramidowe kwetiapina różniła się od typowych produktów przeciwpsychotycznych, wykazując atypowy profil. Długotrwałe stosowanie kwetiapiny nie wywołuje nadwrażliwości receptora dopaminowego D_2 . Lek wykazuje jedynie słabe działanie katalепtyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D_2 . Kwetiapina stosowana długotrwałe wykazuje wybiórcze powinowactwo do układu limbicznego, powodując blokadę depolaryzacji w neuronach mezo limbicznych, ale nie w neuronach nigrostriatalnych, zawierających dopaminę. Podawana w dawkach uderzeniowych lub długotrwałe w minimalnym stopniu powodowała dystonię u małp kapucynek, niezależnie od wcześniejszego uwrażliwienia na haloperydol. (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania:

Wyniki trzech klinicznych badań kontrolowanych z zastosowaniem placebo, przeprowadzonych u pacjentów ze schizofrenią przyjmujących różne dawki kwetiapiny, nie wykazały różnic między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo pod względem częstości wywoływania

pozapiramidowych działań niepożądanych ani jednoczesnego stosowania produktów cholinolitycznych. W kontrolowanym badaniu placebo, oceniającym stałe dawki kwetiapiny w przedziale od 75 mg do 750 mg na dobę, nie stwierdzono dowodów nasilenia pozapiramidowych działań niepożądanych ani jednoczesnego stosowania produktów cholinolitycznych.

W czterech klinicznych badaniach kontrolowanych z zastosowaniem placebo (w dwóch kwetiapinę stosowano w monoterapii, a w dwóch pozostałych – jednocześnie z litem lub walproinianem sodu) oceniano skuteczność dawek kwetiapiny do 800 mg na dobę w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Nie stwierdzono różnic między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania produktów cholinolitycznych.

W badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą w przebiegu demencji, częstość zdarzeń niepożądanych związanych z krążeniem mózgowym w grupie leczonej kwetiapiną nie była większa niż w grupie otrzymującej placebo (w przeliczeniu na 100 pacjento-lat).

W leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w dwóch badaniach z zastosowaniem produktu w monoterapii, kwetiapina miała większą skuteczność niż placebo w zakresie ograniczania objawów manii po 3 i 12 tygodniach. Brak danych z długoterminowych badań wykazujących skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu kolejnym epizodom maniakalnym lub depresyjnym. Dane dotyczące kwetiapiny stosowanej jednocześnie z walproinianem sodu lub produktem litu w umiarkowanych lub ciężkich epizodach manii po 3 i 6 tygodniach są ograniczone, niemniej jednak stwierdzono, że leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Wykazano działanie addycyjne w 3. tygodniu leczenia. W drugim badaniu nie wykazano działania addycyjnego w 6. tygodniu.

U pacjentów, u których wystąpiła pożądana reakcja na leczenie, mediana dawki kwetiapiny w ostatnim tygodniu wynosiła około 600 mg na dobę; około 85% z nich otrzymywało dawkę w zakresie od 400 mg do 800 mg na dobę.

W czterech badaniach klinicznych, przeprowadzonych u pacjentów z objawami depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I i II, 8-tygodniowe leczenie kwetiapiną w dawce 300 mg lub 600 mg miało znamienne większą skuteczność niż placebo w odniesieniu do średniej poprawy w skali MADRS oraz reakcji klinicznej, zdefiniowanej jako co najmniej 50% poprawy całkowitego wyniku w skali MADRS w porównaniu do wartości uzyskanych na początku badania. Nie stwierdzono różnicy w reakcji na leczenie u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w dawce 300 mg oraz 600 mg. W przedłużonej obserwacji uczestników dwóch z powyższych badań wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów z pożądaną reakcją na kwetiapinę w dawce 300 mg lub 600 mg było - w porównaniu z placebo - skuteczne w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących zapobiegania nawrotom zmienionego nastroju stosowano kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój. U pacjentów z nastrojem maniakalnym, depresyjnym lub mieszanym połączenie kwetiapiny i produktu stabilizującego nastrój było skuteczniejsze w odniesieniu do wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, depresyjnego lub mieszanego), niż stosowanie samego produktu stabilizującego nastrój. Kwetiapinę podawano dwa razy na dobę (w dawce dobowej 400 do 800 mg) w połączeniu z produktami litu lub kwasem walproinowym.

W długoterminowym (trwającym do 2 lat) badaniu klinicznym, oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub objawami mieszanymi w przebiegu choroby dwubiegunowej I typu, kwetiapina była skuteczniejsza niż placebo w wydłużeniu czasu do wystąpienia nawrotu epizodu zmiennego nastroju (maniakalnego, depresyjnego lub mieszanego), niezależnie od jego rodzaju. Zmiany nastroju wystąpiły u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej

kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie placebo oraz u 95 pacjentów (26,1%) w grupie stosującej produkty litu. U pacjentów, u których wystąpiła pożądana reakcja na leczenie kwetiapiną, porównanie kontynuacji leczenia kwetiapiną z wynikami leczenia po zmianie na produkty litu nie wykazało wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina stosowana dwa razy na dobę jest skuteczna w schizofrenii i manii, chociaż jej okres półtrwania wynosi około 7 godzin. Obserwacje te potwierdzono w badaniu z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), które wykazało wiązanie się kwetiapiny z receptorami 5HT₂ i D₂ utrzymujące się do 12 godzin. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności dawek większych niż 800 mg na dobę.

W badaniach klinicznych prowadzonych metodą ślepej próby nie oceniano długotrwałej skuteczności kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom schizofrenii. W badaniach otwartych, przeprowadzonych u pacjentów ze schizofrenią, stwierdzono skuteczność kwetiapiny w utrzymaniu poprawy klinicznej podczas dalszego leczenia u pacjentów, u których w początkowym okresie wystąpiła pożądana reakcja na leczenie, co sugeruje pewną długofalową skuteczność.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, w których kwetiapinę stosowano w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, częstość występowania co najmniej raz zawartości neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,72% u pacjentów leczonych kwetiapiną, w porównaniu z 0,73% u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą otwartej próby, z czynnym produktem porównawczym; u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$) częstość występowania co najmniej raz liczby neutrofilów $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0% u pacjentów otrzymujących placebo, a częstość występowania liczby neutrofilów w zakresie od $\geq 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/l$ wynosiła 0,75% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0,11% u pacjentów otrzymujących placebo.

Zaćma/zmętnienie soczewki oka

W badaniach klinicznych mających na celu ocenę właściwości kataraktogennych kwetiapiny (200-800 mg/dobę) w porównaniu z rysperydonem (2-8 mg) u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewki nie był większy po kwetiapinie (4%) w porównaniu do rysperydonem (10%) przez przynajmniej 21 miesięcy stosowania.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny badano w 3-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo, dotyczącym leczenia manii (n = 284 pacjentów w wieku 10-17 lat). U około 45% badanej populacji rozpoznano dodatkowo ADHD. Przeprowadzono także 6-tygodniowe kontrolowane badanie z placebo dotyczące leczenia schizofrenii (n = 222 pacjentów w wieku 13-17 lat). Z udziału w obu badaniach wykluczono pacjentów ze znanym brakiem reakcji na leczenie kwetiapiną. Leczenie rozpoczynano od dawki dobowej kwetiapiny 50 mg, drugiego dnia zwiększano ją do 100 mg, a następnie – poprzez stopniowe zwiększanie o 100 mg na dobę w 2-3 dawkach, aż do dawki docelowej (w manii 400 mg - 600 mg na dobę; w schizofrenii 400 mg - 800 mg na dobę).

W badaniu dotyczącym manii, w którym zastosowano skalę YMRS (*Young Mania Rating Scale*), różnica średnich wartości procentowych zmian w stosunku do wartości wyjściowych (między grupą leczoną a grupą placebo), obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę oraz -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę. Wskaźnik pożądaney reakcji na leczenie (poprawa w skali YMRS $\geq 50\%$) wyniósł 64% w grupie stosującej 400 mg na dobę kwetiapiny, 58% - w grupie stosującej 600 mg na dobę kwetiapiny oraz 37% w grupie placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii, w którym zastosowano skalę PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), różnica średnich wartości procentowych zmian w stosunku do wartości wyjściowych (między grupą leczoną a grupą placebo), obliczona metodą najmniejszych kwadratów,

wynosiła -8,16 dla kwetiapiny stosowanej w dawce 400 mg na dobę oraz -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Ani mniejsze (400 mg na dobę), ani większe (800 mg na dobę) dawki kwetiapiny nie wykazały lepszej skuteczności niż placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów reagujących na leczenie, tj. u których wystąpiła $\geq 30\%$ redukcja nasilenia objawów w skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowych. Zarówno w leczeniu manii, jak i schizofrenii, stosowanie większych dawek powodowało liczbowo mniejszy współczynnik pożądanej reakcji na leczenie.

Brak danych odnoszących się do podtrzymania efektów leczenia lub zapobiegania nawrotom choroby w tej grupie wiekowej.

Dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dostarczyło 26-tygodniowe badanie otwarte, będące rozszerzeniem badań krótkoterminowych ($n = 380$ pacjentów), w którym stosowano zmienne dawki kwetiapiny w przedziale 400 mg - 800 mg na dobę. U dzieci i młodzieży odnotowano występowanie zwiększonego ciśnienia tętniczego, a także częściej niż u dorosłych zgłaszano zwiększone łaknienie, objawy pozapiramidowe i zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W krótkoterminowym kontrolowanym badaniu placebo (monoterapia), przeprowadzonym z udziałem młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) ze schizofrenią, skumulowana częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% po stosowaniu kwetiapiny oraz 5,3% po stosowaniu placebo, chociaż odsetek indywidualnych działań niepożądanych (np. akatyzja, drżenie, objawy pozapiramidowe, hipokineza, drażliwość, hiperaktywność psychomotoryczna, sztywność mięśni, dyskineza) nie przekraczał 4,1% w żadnej z leczonych grup. W krótkoterminowym kontrolowanym badaniu placebo (monoterapia), przeprowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku 10 do 17 lat) z manią dwubiegunową, skumulowana częstość występowania objawów pozapiramidowych po stosowaniu kwetiapiny wynosiła 3,6% oraz 1,1% po stosowaniu placebo. W długoterminowym badaniu otwartym dotyczącym schizofrenii i manii w przebiegu choroby dwubiegunowej skumulowana częstość polekowych objawów pozapiramidowych wynosiła 10%.

Zwiększenie masy ciała

W krótkoterminowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów pediatrycznych (w wieku od 10 do 17 lat) u 17% pacjentów leczonych kwetiapiną i 2,5% pacjentów otrzymujących placebo wystąpiło zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$. Po skorygowaniu do normalnego procesu wzrastania w dłuższym okresie czasu, jako miarę istotnej klinicznie różnicy w porównaniu z wartością wyjściową przyjęto zwiększenie o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego wartości BMI (*Body Mass Index*); kryterium to spełniło 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez 26 tygodni.

Samobójstwo, myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

W krótkoterminowych kontrolowanych badaniach z placebo, przeprowadzonych z udziałem pacjentów pediatrycznych ze schizofrenią, częstość zdarzeń związanych z samobójstwem u pacjentów < 18 lat wynosiła 1,4% (2/147) w grupie leczonej kwetiapiną i 1,3% (1/75) w grupie otrzymującej placebo. W krótkoterminowych kontrolowanych badaniach placebo, przeprowadzonych z udziałem pacjentów pediatrycznych z manią dwubiegunową częstość zdarzeń związanych z samobójstwem u pacjentów < 18 lat wynosiła 1,0% (2/193) w grupie leczonej kwetiapiną i 0% (0/90) w grupie otrzymującej placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym kwetiapina jest dobrze wchłaniana i intensywnie metabolizowana. Obecność pokarmu nie wpływa istotnie na biodostępność kwetiapiny. Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza. Stężenie maksymalne czynnego metabolitu, norkwetiapiny, stanowi w stanie

równowagi 35% wartości stężenia kwetiapiny. Okresy półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynoszą odpowiednio około 7 i 12 godzin.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa w zakresie dawek stosowanych klinicznie. Kinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

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

Średni klirens osoczowy kwetiapiny był mniejszy o około 25% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m²), chociaż osobnicze wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie dla osób zdrowych. Frakcja niezwiązanej kwetiapiny w przeliczeniu na mol/l i jej czynnego metabolitu w osoczu ludzkim, norkwetiapiny, jest wydalana z moczem w mniej niż 5%.

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu kwetiapiny znakowanej radioaktywnie mniej niż 5% podanej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem lub kałem. Łącznie, około 73% radioaktywności jest wydalane z moczem, a 21% z kałem. U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby (stabilna marskość poalkoholowa) średni klirens osoczowy kwetiapiny jest mniejszy o około 25%. Ponieważ kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby można się spodziewać zwiększonych stężeń produktu w osoczu. U tych pacjentów może być konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

W badaniach *in vitro* wykazano, że głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest CYP3A4 cytochromu P450. Norkwetiapina zarówno powstaje, jak i jest eliminowana głównie przez CYP3A4.

W badaniach *in vitro* wykazano, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności enzymów ludzkiego cytochromu P450, tj. CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Hamowanie aktywności CYP *in vitro* stwierdzono jedynie w stężeniach około 5- do 50-krotnie większych niż występujące u ludzi po podaniu dawek w przedziale od 300 mg do 800 mg na dobę. W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innymi produktami powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu innego produktu metabolizowanego za pośrednictwem cytochromu P450. Jak wynika z badań na zwierzętach, kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. Jednak w swoistym badaniu interakcji u pacjentów z psychozą nie stwierdzono zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

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

Dane farmakokinetyczne dotyczą dzieci w wieku od 10 do 12 lat (n = 9) i młodzieży (n = 12), u których stosowano 400 mg kwetiapiny 2 razy na dobę. Stężenia w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) w stanie równowagi były zasadniczo podobne, jak u dorosłych, chociaż wartość C_{max} u dzieci była bliższa górnej granicy zakresu stężeń występujących u dorosłych. W porównaniu z dorosłymi, wartości AUC i C_{max} czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe u dzieci (w wieku od 10 do 12 lat) odpowiednio o około 62% i 49% oraz u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) odpowiednio o 28% i 14%, w porównaniu z osobami dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* nie stwierdzono dowodów działania genotoksycznego. W badaniach na zwierzętach po klinicznie znaczącej ekspozycji odnotowano występowanie następujących zmian, które nie zostały dotychczas potwierdzone w długotrwałych badaniach klinicznych: u szczurów -

odkładanie się złogów barwnikowych w gruczole tarczowym; u małp *Cynomolgus* - hipertrofia pęcherzyków gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T_3 w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby krwinek czerwonych i białych; u psów - zmętnienie soczewki i zaćma. Biorąc powyższe pod uwagę, należy rozważyć korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną w stosunku do ryzyka dla pacjenta.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza 2910

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna PH 102

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:

25 mg:

Żelaza tlenek czerwony i żółty (E172)

Hypromeloza 2910

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400,

Żółcień pomarańczowa (E110)

100 mg:

Żelaza tlenek żółty (E172)

Hypromeloza 2910

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

200 mg:

Hydroksypropyloceluloza (E463)

Hypromeloza 2910

Talk

Tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry PVC/aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

25 mg: 30 lub 100 tabletek (po 10 tabletek w blisterze).

100 mg, 200 mg: 30, 60 lub 100 tabletek (po 10 tabletek w blisterze).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.

Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

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

25 mg: 18635

50 mg: 18636

100 mg: 18637

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

24.08.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2012