

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quetiapine Pfizer, 25 mg, tabletki powlekane
Quetiapine Pfizer, 100 mg, tabletki powlekane
Quetiapine Pfizer, 150 mg, tabletki powlekane
Quetiapine Pfizer, 200 mg, tabletki powlekane
Quetiapine Pfizer, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Quetiapine Pfizer, 25 mg zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 5,167 mg laktozy jednowodnej.

Quetiapine Pfizer, 100 mg zawiera 100 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 20,667 mg laktozy jednowodnej.

Quetiapine Pfizer, 150 mg zawiera 150 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 31,0 mg laktozy jednowodnej.

Quetiapine Pfizer, 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 41,333 mg laktozy jednowodnej.

Quetiapine Pfizer, 300 mg zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 62,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Quetiapine Pfizer, 25 mg, tabletki powlekane:
Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 5,7 mm, barwy brzoskwiniowej, oznaczone symbolem „E52” po jednej stronie oraz bez symbolu po drugiej stronie.

Quetiapine Pfizer, 100 mg, tabletki powlekane:
Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 8,7 mm, barwy żółtej, oznaczone symbolem „E53” po jednej stronie oraz bez symbolu po drugiej stronie.

Quetiapine Pfizer, 150 mg, tabletki powlekane:
Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 10,2 mm, barwy jasnożółtej, oznaczone symbolem „E54” po jednej stronie oraz bez symbolu po drugiej stronie.

Quetiapine Pfizer, 200 mg, tabletki powlekane:
Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 11,2 mm, barwy białej, oznaczone symbolem „E55” po jednej stronie oraz bez symbolu po drugiej stronie.

Quetiapine Pfizer, 300 mg, tabletki powlekane:
Obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki o wymiarach 19,2 mm x 7,8 mm, barwy białej, oznaczone symbolem „E56” po jednej stronie oraz bez symbolu po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Quetiapine Pfizer jest wskazany do leczenia:

- schizofrenii.

Produkt leczniczy Quetiapine Pfizer jest wskazany do leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej:

- leczenie epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu;
- leczenie epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej;
- zapobieganie nawrotom choroby u pacjentów z chorobą dwubiegunową i pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie kwetiapiną w przypadku epizodów maniakalnych lub depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Quetiapine Pfizer można przyjmować w trakcie posiłku lub niezależnie od posiłków.

Dorośli:

Leczenie schizofrenii

W leczeniu schizofrenii, produkt Quetiapine Pfizer należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze 4 dni leczenia wynosi: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.).

Od 4. dnia dawka powinna zostać zwiększona do zazwyczaj skutecznej dawki, która wynosi od 300 do 450 mg na dobę. Dawkę należy dostosować w zakresie od 150 do 750 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta.

Leczenie epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej

W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej produkt Quetiapine Pfizer należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze 4 dni leczenia wynosi: 100 mg (dzień 1.), 200 mg (dzień 2.), 300 mg (dzień 3.) i 400 mg (dzień 4.). Następnie dawka powinna być zwiększana maksymalnie o 200 mg na dobę do dawki dobowej 800 mg w 6. dniu leczenia. Dawkę należy dostosować w zakresie od 200 do 800 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta. Zazwyczaj skuteczna dawka wynosi od 400 do 800 mg na dobę.

Leczenie epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej

Produkt Quetiapine Pfizer należy podawać raz na dobę, wieczorem, przed snem. 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.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg.

W badaniach klinicznych nie wykazano większej skuteczności leczenia pacjentów dawką 600 mg kwetiapiny na dobę niż 300 mg kwetiapiny na dobę (patrz punkt 5.1). Jednak w indywidualnych przypadkach bardziej skuteczna może być dawka 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarza doświadczonego w leczeniu choroby dwubiegunowej. Badania kliniczne wykazały, że w indywidualnych przypadkach, w zależności od tolerancji pacjenta na leczenie kwetiapiną, należy brać pod uwagę zmniejszenie dawki do minimum 200 mg na dobę.

Zapobieganie nawrotom choroby dwubiegunowej

W zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych, mieszanych lub depresyjnych w przebiegu choroby 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, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne, kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie podawania. Może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki kwetiapiny i podawanie mniejszej dawki dobowej niż młodszym pacjentom, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. Średni klirens osoczowy kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu do wartości u młodszych pacjentów.

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

Dzieci i młodzież

Kwetiapina nie powinna być stosowana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z powodu braku danych uzasadniających stosowanie w tym przedziale wiekowym. Dostępne wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenie czynności nerek

Zmiana dawkowania nie jest konieczna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego należy ją stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie podawania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg na dobę. Dawkę można zwiększać codziennie o 25 do 50 mg na dobę, aż do osiągnięcia dawki skutecznej, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów układu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteaz stosowane w leczeniu 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

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

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych potwierdzających stosowanie w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane występowały z większą częstością u dzieci i młodzieży w porównaniu do dorosłych (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu oraz objawy pozapiramidowe). Określono jedno działanie, które nie było wcześniej obserwowane w badaniach u dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany w wynikach badań czynności tarczycy.

Ponadto, odległe skutki leczenia kwetiapiną trwającego dłużej niż 26 tygodni dotyczące bezpieczeństwa związane ze wzrostem i dojrzewaniem, nie były badane. Odległy wpływ na rozwój poznawczy i zachowania nie jest znany.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem dzieci i młodzieży leczonych

kwetiapiną, stosowanie tego leku było związane ze zwiększoną częstością objawów pozapiramidowych (ang. EPS, *Extrapyramidal Syndrome*) w porównaniu do placebo, u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii oraz choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego:

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. Poprawa może jednak wystąpić dopiero po kilku lub więcej tygodniach leczenia, i w związku z tym pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej.

Ponadto, lekarz powinien uwzględnić ryzyko zdarzeń związanych z samobójstwem po nagłym przerwaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka leczonej choroby.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

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

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

W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi w chorobie dwubiegunowej stwierdzono zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u młodych pacjentów (młodszych niż 25 lat), leczonych kwetiapiną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%).

Objawy pozapiramidowe:

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (ang. EPS, *Extrapyramidal Syndrome*) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

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

Dyskinezy późne:

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

Senność i zawroty głowy:

Stosowanie kwetiapiny jest związane z występowaniem senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt przez okres minimum 2 tygodni od pojawienia się senności lub do czasu uzyskania poprawy; konieczne może być rozważenie przerwania leczenia.

Leczeniu kwetiapiną towarzyszyło niedociśnienie ortostatyczne i związane z tym zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które podobnie jak senność występują zwykle w początkowej fazie zwiększania dawki. Mogą one zwiększać częstość występowania przypadkowych urazów (upadki), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego należy poradzić pacjentom zachowanie ostrożności do czasu, aż zapoznają się z potencjalnym wpływem produktu leczniczego.

Choroby układu sercowo-naczyniowego:

Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niedociśnienia (hipotensji). Kwetiapina może powodować niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki, dlatego w takim przypadku należy rozważyć podawanie mniejszej dawki lub wolniejsze jej zwiększanie. Należy rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki u pacjentów z współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Napady drgawkowe:

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Brak jest danych dotyczących występowania napadów padaczki u pacjentów z padaczką 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, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie produktem Quetiapine Pfizer i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia:

Niezbyt często w badaniach klinicznych kwetiapiny obserwowano 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 od dawki. Po dopuszczeniu produktu do obrotu, zgłaszano ustąpienie leukopenii i (lub) neutropenii po zaprzestaniu leczenia kwetiapiną. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są: mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Stosowanie produktu Quetiapine Pfizer należy przerwać u pacjentów z liczbą krwinek białych obojętnochłonnych $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjentów, w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych infekcji, i kontrolować liczbę neutrofilów (aż ich liczba zwiększy się ponad $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Interakcje:

Patrz 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 nad ryzykiem wynikającym 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. walproinian sodu).

Masa ciała:

U pacjentów leczonych kwetiapiną zaobserwowano zwiększenie masy ciała. W razie zwiększenia masy ciała zaleca się monitorowanie pacjenta i postępowanie zgodnie z dobrą praktyką kliniczną, według przyjętych wytycznych dotyczących leczenia przeciwpsychotycznego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia:

Rzadko zgłaszano hiperglikemię i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą czasami kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów otrzymujących jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym kwetiapinę, należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, nadmierne wydzielanie moczu, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka predysponującymi do cukrzycy należy regularnie badać, aby wykryć pogorszenie kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Lipidy:

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

Metaboliczne czynniki ryzyka:

Ze względu na obserwowane w badaniach klinicznych zmiany dotyczące masy ciała, stężenia glukozy (patrz Hiperglikemia) i lipidów we krwi, pacjenci (w tym ci z prawidłowymi parametrami wyjściowymi) mogą doświadczyć pogorszenia profilu metabolicznych czynników ryzyka. Należy wówczas postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT:

Dane z badań klinicznych i ze stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) nie potwierdziły związku kwetiapiny z przetrwałym wydłużeniem odstępu QT. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zgłaszano wydłużenie odstępu QT po dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i 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 wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT albo lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Objawy z odstawienia:

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, w tym bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Zaleca się

stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu chorób otępiennych:

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów z objawami psychiatrycznymi w przebiegu chorób otępiennych.

Zwiększone ryzyko powikłań dotyczących układu naczyniowego mózgu:

W randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, po zastosowaniu niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka powikłań dotyczących układu naczyniowego mózgu. Mechanizm odpowiadający za zwiększenie ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych lub innych grup pacjentów. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Metaanaliza atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych badaniach kwetiapiny kontrolowanych placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat), śmiertelność w grupie leczonej kwetiapiną wynosiła 5,5% w stosunku do 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny śmierci pacjentów były różne i odpowiadały spodziewanym przyczynom dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie można ustalić związku przyczynowego pomiędzy zgonami pacjentów w podeszłym wieku, a stosowaniem kwetiapiny.

Dysfagia:

Zgłaszano przypadki dysfagii (patrz punkt 4.8) związane z przyjmowaniem kwetiapiny. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. VTE, *Venous Thromboembolism*):

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

Zapalenie trzustki:

Zapalenie trzustki obserwowano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, jednak związek przyczynowy nie został ustalony. W raportach postmarketingowych, u wielu pacjentów występowały objawy, które są związane z zapaleniem trzustki, takie jak: zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe i spożycie alkoholu.

Dodatkowe informacje:

Dane dotyczące jednoczesnego stosowania kwetiapiny i diwalproinianu lub litu w ostrych epizodach manii o umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone, jednak leczenie skojarzone było dobrze tolerowane (patrz punkty 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne.

Laktoza:

Produkt Quetiapine Pfizer zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko

występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kwetiapina wpływa na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego należy zachować ostrożność, stosując produkt Quetiapine Pfizer jednocześnie z innymi produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450, biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny, jest CYP 3A4. W badaniach nad interakcjami przeprowadzonych u zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) i ketokonazolu, inhibitora CYP3A4, powodowało 5- do 8-krotnego zwiększenia AUC dla kwetiapiny. Na tej podstawie, jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także stosowania kwetiapiny jednocześnie z sokiem grejpfrutowym.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia 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 jako 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 leczenia. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało istotne zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przeważają nad ryzykiem wynikającym z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem, który nie wpływa na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu) (patrz także punkt 4.4).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekiem przeciwdepresyjnym imipraminą (inhibitorem CYP 2D6) lub fluoksetyną (inhibitorem CYP 3A4 i CYP 2D6).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekami przeciwpsychotycznymi, tj. rysperydonem lub haloperidolem. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W przypadku jednoczesnego stosowania walproinianu sodu i kwetiapiny farmakokinetyka nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym.

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

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z produktami leczniczymi, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstęp QT.

Opisywano przypadki fałszywie dodatnich wyników testów immunoenzymatycznych dla metadonu i trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Należy potwierdzić wątpliwe wyniki testów immunologicznych za pomocą odpowiedniej metody chromatograficznej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kwetiapiny u kobiet w ciąży. Dotychczas nie wskazuje na szkodliwość w badaniach na zwierzętach, jednak nie badano możliwego wpływu na oko płodu. Kwetiapinę można stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści dla matki są większe niż ryzyko dla płodu. U noworodków narażonych na leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę) w trzecim trymestrze ciąży istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych obejmujących objawy pozapiramidowe i (lub) objawy z odstawienia, które mogą być zróżnicowane pod względem nasilenia i czasu trwania po porodzie. Obserwowano wystąpienie: pobudzenia, nadciśnienia, niedociśnienia tętniczego, drżenia, senności, zaburzeń oddechowych lub problemów podczas karmienia. Dlatego noworodki powinny być ściśle monitorowane.

Istnieją publikacje dotyczące przenikania kwetiapiny do mleka ludzkiego, jakkolwiek stopień przenikania nie został określony. Kobietom karmiącym piersią należy zatem doradzać, żeby unikały karmienia piersią podczas stosowania kwetiapiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt wywiera wpływ na czynność układu nerwowego, zatem może zaburzać wykonywanie czynności, które wymagają pełnej sprawności psychicznej. Dlatego pacjentom należy doradzać powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn do czasu, kiedy zostanie poznana ich indywidualna wrażliwość na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną to: senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, łagodne osłabienie, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność.

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, w trakcie leczenia kwetiapiną mogą wystąpić: zwiększenie masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia, obrzęki obwodowe.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny podano zgodnie z zaleceniami Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995).

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono zgodnie z następującą klasyfikacją: 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 $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

<i>Bardzo często:</i>	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ²³
-----------------------	---

<i>Często:</i>	Leukopenia ²⁷ , zmniejszenie liczby neutrofili, eozynofilia ²⁸
----------------	--

<i>Niezbyt często:</i>	Małopłytkowość, anemia, zmniejszenie liczby płytek krwi ¹⁴
------------------------	---

<i>Rzadko:</i>	Agranulocytoza ²⁹
----------------	------------------------------

<i>Nieznana:</i>	Neutropenia ¹
------------------	--------------------------

Zaburzenia układu immunologicznego

<i>Niezbyt często:</i>	Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)
------------------------	---

<i>Bardzo rzadko:</i>	Reakcja anafilaktyczna ⁶
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
<i>Często:</i>	Hiperprolaktynemia ¹⁶ , zmniejszenie stężenia T ₄ , fT ₄ (całkowitej i wolnej tyroksyny) ²⁵ , zmniejszenie stężenia T ₃ (całkowitej trijodotyroniny) ²⁵ , zwiększenia stężenia TSH ²⁵
<i>Niezbyt często:</i>	Zmniejszenie stężenia fT ₃ (wolnej trijodotyroniny) ²⁵ , niedoczynność tarczycy ²²
<i>Bardzo rzadko:</i>	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększenie stężenia triglicerydów w osoczu ^{11,31} , zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) ^{11,31} , zmniejszenie stężenia HDL cholesterolu ^{18,31} , zwiększenie masy ciała ^{9,31}
<i>Często:</i>	Zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia glukozy we krwi aż do 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>	Nietypowe sny i koszmary senne, myśli samobójcze i próby samobójcze ²¹
<i>Rzadko:</i>	Somnambulizm i podobne rodzaje zachowań, takie jak: mówienie we śnie, jedzenie we śnie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
<i>Bardzo często:</i>	Zawroty głowy ^{4,17} , senność ^{2,17} , bóle głowy
<i>Często:</i>	Omdlenia ^{4,17} Objawy pozapiramidowe ^{1,22} , dyzartria
<i>Niezbyt często:</i>	Napady padaczkowe ¹ , zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy ^{1,6}
<i>Zaburzenia oka</i>	
<i>Często:</i>	Niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia serca</i>	
<i>Często:</i>	Tachykardia ⁴ , kołatanie serca ²⁴
<i>Niezbyt często:</i>	Wydłużenie odstępu QT ^{1,13,19}
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
<i>Często:</i>	Niedociśnienie ortostatyczne ^{4,17}
<i>Rzadko:</i>	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (w tym: zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich) 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 błon śluzowych 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>	Żółtaczką ⁶ , zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
<i>Bardzo rzadko:</i>	Obrzęk naczynioruchowy ⁶ , zespół Stevensa-Johnsona ⁶
<i>Nieznana:</i>	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
<i>Bardzo rzadko:</i>	Rabdomioliza
<i>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</i>	
<i>Nieznana:</i>	Polekowe objawy odstawienne u noworodków (patrz punkt 4.6)
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
<i>Niezbyt często:</i>	Zaburzenie czynności seksualnych
<i>Rzadko:</i>	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
<i>Bardzo często</i>	Objawy odstawienne ^{1, 10}
<i>Często:</i>	Łagodne osłabienie, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka
<i>Rzadko:</i>	Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia
<i>Badania diagnostyczne</i>	
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi ¹⁵

1. Patrz punkt 4.4.

2. Senność może wystąpić podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie długotrwałego stosowania kwetiapiny.

3. Obserwowano bezobjawowe zwiększenie [zmiana w zakresie od wartości prawidłowych do wartości ponad trzykrotnie przekraczających górną granicę normy (GGN) w każdym badaniu] aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) oraz GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie leczenia.

4. Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1 , może często powodować niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniami, szczególnie podczas początkowego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).

5. W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło do nasilenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy.
6. Częstości występowania działań niepożądanych produktu leczniczego wyznaczono na podstawie danych z badań porejestacyjnych kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.
7. Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu.
8. Zwiększenie częstości występowania utrudnień w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.
9. Na podstawie zwiększenia o $>7\%$ masy ciała w porównaniu do stanu początkowego. Występuje zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia.
10. Najczęściej występującymi objawami z odstawienia obserwowanymi w kontrolowanych placebo krótkich badaniach klinicznych prowadzonych dla fazy ostrej choroby dwubiegunowej z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszała się znacząco po 1 tygodniu od zaprzestania leczenia.
11. Triglicerydy ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci w wieku ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci w wieku <18 lat) co najmniej w jednym badaniu.
12. Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci w wieku ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci w wieku <18 lat) co najmniej w jednym badaniu. Często obserwowano zwiększenie stężenia LDL cholesterolu ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło to zwiększenie, wynosiła $41,7$ mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
13. Patrz tekst poniżej.
14. Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/l$ przynajmniej w jednym badaniu.
15. Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej zgłaszane w badaniach klinicznych niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
16. Stężenia prolaktyny (pacjenci w wieku >18 lat): >20 $\mu\text{g/l}$ ($>869,56$ pmol/l) mężczyźni; >30 $\mu\text{g/l}$ ($>1304,34$ pmol/l) kobiety w dowolnym momencie.
17. Może powodować upadki.
18. HDL cholesterol: <40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) mężczyźni; <50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) kobiety w dowolnym momencie.
19. Odsetek pacjentów z wydłużeniem odcinka QTc z <450 msek do ≥ 450 msek ze zwiększeniem ≥ 30 msek. W kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana do stężeń znaczących klinicznie, jest porównywalny dla kwetiapiny i placebo.
20. Zmiana w zakresie >132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l przynajmniej w jednym badaniu.
21. Podczas terapii kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub zaraz po przerwaniu stosowania leku obserwowano przypadki wyobrażeń i zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

22. Patrz punkt 5.1.

23. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do ≤ 13 g/dl (8.07 mmol/l) mężczyźni; ≤ 12 g/dl (7.45 mmol/l) kobiety przynajmniej w jednym badaniu, występujące u 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę we wszystkich badaniach włączając otwarte badania kontynuacyjne. Dla takich pacjentów średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny wynosiło maksymalnie -1,50 g/dl w dowolnym momencie.

24. Często raportowano jako współwystępujące z: tachykardią, zawrotami głowy, niedociśnieniem ortostatycznym i (lub) współistniejącą chorobą serca lub układu oddechowego.

25. Na podstawie zmiany we wszystkich badaniach od prawidłowych wartości wyjściowych do wartości potencjalnie znaczących klinicznie w dowolnym momencie po rozpoczęciu badania. Zmiany wartości T_4 , fT_4 , T_3 , fT_3 są zdefiniowane jako $< 0,8 \times$ dolna granica normy (pmol/L) i zmiana wartości $TSH > 5$ mIU / L w dowolnym momencie.

26. Na podstawie zwiększonej częstości wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

27. Na podstawie zmiany we wszystkich badaniach od prawidłowych wartości wyjściowych do wartości potencjalnie znaczących klinicznie w dowolnym momencie po rozpoczęciu badania. Zmiana liczby leukocytów jest zdefiniowana jako $\leq 3 \times 10^9$ komórek/L w dowolnym momencie.

28. Na podstawie zmiany we wszystkich badaniach od prawidłowych wartości wyjściowych do wartości potencjalnie znaczących klinicznie w dowolnym momencie po rozpoczęciu badania. Zmiana liczby eozynofiliów jest zdefiniowana jako $> 1 \times 10^9$ komórek/L w dowolnym momencie.

29. Zmiana liczby neutrofilów od $\geq 1,5 \times 10^9$ komórek/L na początku badania do $< 0,5 \times 10^9$ komórek/L w dowolnym momencie w trakcie leczenia.

30. Na podstawie raportowania zespołu metabolicznego, jako działania niepożądanego ze wszystkich badań klinicznych z kwetiapiną.

31. U niektórych pacjentów, w badaniach klinicznych, obserwowano pogorszenie więcej niż jednego z czynników metabolicznych: masy ciała, stężenia glukozy i lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).

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

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów ze schizofrenią lub epizodem manii w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych była zbliżona do placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 8,0% w grupie przyjmującej placebo; epizod manii w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 11,4% w grupie przyjmującej placebo).

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów z epizodem depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę wynosiła 8,9% w porównaniu do 3,8% dla placebo, jednak częstość poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzji, zespołu pozapiramidowego, drżeń, dyskinez, dystonii, niepokoju, samowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychomotorycznej i sztywności mięśni) była ogólnie nieduża i nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup.

Leczenie kwetiapiną było związane z niewielkim, zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy we krwi, szczególnie T_4 i fT_4 (całkowitej i wolnej tyroksyny). Zmniejszenie to było najsilniejsze w pierwszych 2-4 tygodniach leczenia kwetiapiną i nie odnotowano dalszego zmniejszania podczas długotrwałego leczenia. Prawie we wszystkich przypadkach przerwanie leczenia kwetiapiną powodowało powrót stężenia całkowitego i wolnego T_4 do wartości prawidłowych,

niezależnie od czasu trwania leczenia. Niewielkie zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy T_3 i rT_3 (całkowitej i odwróconej trijodotyroniny) obserwowano tylko po stosowaniu dużych dawek. Nie obserwowano zmian stężenia TBG ani zwiększenia stężenia TSH. Nie obserwowano również objawów klinicznych niedoczynności tarczycy.

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

U dzieci i młodzieży należy brać pod uwagę wystąpienie tych samych działań niepożądanych leku, co u dorosłych, opisywanych powyżej. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych, występujących z większą częstością u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) w porównaniu do populacji pacjentów dorosłych, lub działań niepożądanych, które nie występowały w populacji pacjentów dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującą klasyfikacją: 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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększony apetyt
<i>Badania diagnostyczne</i>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększone stężenie prolaktyny ¹ , zwiększone ciśnienie tętnicze krwi 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. Stężenia prolaktyny (pacjenci w wieku < 18 lat): $> 20\ \mu\text{g/l}$ ($> 869,56\ \text{pmol/l}$) mężczyźni; $> 26\ \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428\ \text{pmol/l}$) kobiety w dowolnym momencie. Wzrost stężenia prolaktyny $> 100\ \mu\text{g/l}$ obserwowano u mniej niż 1% pacjentów.

2. Na podstawie zmian powyżej progów znaczących klinicznie (za kryteriami Narodowych Instytutów Zdrowia) lub zwiększenia $> 20\ \text{mmHg}$ skurczowego lub $> 10\ \text{mmHg}$ rozkurczowego ciśnienia tętniczego w dowolnym momencie w dwóch krótkich (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży.

3. Patrz punkt 5.1.

4. Uwaga: częstość jest zgodna z częstością obserwowaną u dorosłych, ale drażliwość może być związana z innymi implikacjami klinicznymi u dzieci i młodzieży w porównaniu do dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono przypadek zgonu po ostrym przedawkowaniu kwetiapiny w dawce 13,6 grama w badaniu klinicznym, jak również po dopuszczeniu produktu do obrotu, po przyjęciu dawki 6 gramów samej kwetiapiny. Zgłoszono także przypadek przeżycia po przedawkowaniu 30 gramów kwetiapiny. Po dopuszczeniu produktu do obrotu otrzymano zgłoszenia zgonu lub śpiączki w bardzo rzadkich przypadkach przedawkowania samej kwetiapiny. Ponadto, zgłoszono występowanie następujących działań niepożądanych związanych z przedawkowaniem kwetiapiny stosowanej w monoterapii: wydłużenie odstępu QT, napady padaczkowe, stan padaczkowy (*łac. status epilepticus*), rabdomioliza, depresja oddechowa, zastój moczu, stan splątania, majaczenie (delirium) i (lub) pobudzenie.

Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie narażeni są na bardziej nasilone objawy w razie przedawkowania (patrz punkt 4.4).

Na ogół objawy przedmiotowe i podmiotowe są takie same, jak nasilone znane działania farmakologiczne substancji czynnej, tj. senność i uspokojenie, tachykardia i niedociśnienie.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje specyficzne antidotum dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość przyjęcia kilku leków. Pacjenta należy leczyć na oddziale intensywnej terapii. Zaleca się uzyskanie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, aby zapewnić odpowiednie natlenowanie i wentylację. Należy monitorować i podtrzymywać czynność układu sercowo-naczyniowego. Nie badano stosowania środków zmniejszających wchłanianie w razie przedawkowania, jednak w przypadku ciężkich zatruc i jeśli to możliwe do wykonania w ciągu jednej godziny od spożycia, należy rozważyć płukanie żołądka. Wskazane może być podanie węgla aktywowanego.

W przypadku opornego na leczenie niedociśnienia tętniczego występującego po przedawkowaniu kwetiapiny, należy zastosować odpowiednie środki, takie jak płyny dożylnie i (lub) leki sympatykomimetyczne. Nie należy stosować adrenalinę i dopaminy, ponieważ pobudzenie receptorów beta może nasilić niedociśnienie spowodowane zablokowaniem receptorów alfa przez kwetiapinę.

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, tiazepiny i oksepiny. Kod ATC: N05A H04.

Mechanizm działania:

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit norkwetiapina oddziałują z wieloma receptorami neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) w mózgu oraz receptorów dopaminowych (D₁ i D₂).

Uważa się, że za przeciwpsychotyczne działanie kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny odpowiada bardziej wybiórcze działanie na receptory 5HT₂ i średnie na receptory D₂. Dodatkowo norkwetiapina ma duże powinowactwo do czynnika transportującego norepinefrynę (ang. *norepinephrine transporter*, NET). Kwetiapina i norkwetiapina mają również powinowactwo do receptorów histaminergicznych i α_1 -adrenergicznych, oraz mniejsze powinowactwo do receptorów α_2 -adrenergicznych i serotoninowych 5HT_{1A}. Powinowactwo kwetiapiny do muskarynowych receptorów cholinergicznych lub receptorów benzodiazepinowych jest nieznaczące.

Rezultat działania farmakodynamicznego:

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, w przeciwieństwie do standardowych leków przeciwpsychotycznych, ma właściwości atypowe. Podczas długotrwałego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Podczas długookresowego stosowania kwetiapina wybiórczo

hamuje przewodnictwo w neuronach układu limbicznego, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Ponadto, zarówno po ostrym i długotrwałym podawaniu, kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp rodzaju *Cebus* uwrażliwionych na działanie neuroleptyków podawaniem haloperydolu oraz wcześniej nieleczonych (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna:

Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią, z zastosowaniem różnych dawek kwetiapiny, nie wykazały różnicy między kwetiapiną a placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych i konieczności jednoczesnego zastosowania leków antycholinergiczych. Badanie kliniczne kontrolowane placebo oceniające zastosowanie stałych dawek kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg na dobę nie wykazało zwiększenia częstości objawów pozapiramidowych i konieczności jednoczesnego zastosowania leków antycholinergiczych.

Wyniki czterech kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano dawki kwetiapiny do 800 mg na dobę w leczeniu objawów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, przy czym w dwóch badaniach stosowano kwetiapinę w monoterapii, a w dwóch w terapii skojarzonej z solami litu lub diwalproinianem (divalproex), nie wykazały różnic między grupami leczonymi kwetiapiną i placebo, pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych i konieczności jednoczesnego zastosowania leków antycholinergiczych.

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów z psychozą starczą, częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego mózgu, liczona na 100 pacjentów-let nie była większa w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną niż w grupie otrzymującej placebo.

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych, wykazała ona lepszą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych w 3 i 12 tygodniu leczenia. Brak wyników badań długookresowych wskazujących na skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom epizodów manii lub depresji. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z diwalproinianem (divalproex) lub solami litu w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w 3 i 6 tygodniu są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. W 3 tygodniu stosowania tego typu leczenia występował efekt sumowania się działania leków. Inne badanie kliniczne nie wykazało sumowania działania leków w 6 tygodniu leczenia.

Uśredniona mediana dawki kwetiapiny w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie wynosiła 600 mg na dobę, a u 85% pacjentów była w zakresie 400 do 800 mg na dobę.

W czterech badaniach klinicznych, trwających 8 tygodni, u pacjentów z objawami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I lub II, leczenie kwetiapiną o natychmiastowym uwalnianiu (ang. IR, *Immediate Release*) w dawce 300 mg i 600 mg, było znamienne lepsze niż placebo odnośnie wartości wyniku: średniej poprawy według skali MADRS i odpowiedzi zdefiniowanej jako przynajmniej 50% poprawa całkowitego wyniku według skali MADRS w porównaniu do wartości uzyskanych na początku badania. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących kwetiapinę o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg.

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

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom zmienionego nastroju stosowano kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój. U pacjentów z nastrojem

maniakalnym, depresyjnym lub mieszanym, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność w porównaniu ze stosowaniem samego leku stabilizującego nastrój pod względem wydłużenia 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 leczeniu skojarzonym z solami litu lub kwasem walproinowym.

W jednym badaniu długookresowym (aż do 2 lat leczenia) dotyczącym przeciwdziałania nawrotom u pacjentów z nastrojem maniakalnym, depresyjnym lub mieszanym, kwetiapina wykazała większą skuteczność niż placebo pod względem wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I. Liczba pacjentów z zaburzeniami nastroju wynosiła odpowiednio: 91 (22,5%) w grupie przyjmującej kwetiapinę, 208 (51,5%) w grupie przyjmującej placebo i 95 (26,1%) w grupie przyjmującej sole litu. Wyniki badań pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie kwetiapiną w porównaniu do pacjentów, u których zmieniono lek z kwetiapiny na sole litu wykazują, że zmiana leku na sole litu nie jest związana z wydłużeniem czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

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. Potwierdzają to także dane z badań z użyciem emisyjnej tomografii komputerowej (PET), które wykazały obecność połączeń z receptorami 5HT₂ i D₂ do 12 godzin po podaniu kwetiapiny. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa dawek większych niż 800 mg na dobę.

Długookresowa skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom schizofrenii nie została sprawdzona w zaślepienych badaniach klinicznych. W badaniach otwartych, u pacjentów ze schizofrenią, kwetiapina była skuteczna w utrzymaniu poprawy klinicznej podczas przedłużonego stosowania u pacjentów, u których uzyskano poprawę kliniczną po rozpoczęciu leczenia, co sugeruje skuteczność leczenia długotrwałego.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, 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 1,72% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę, 73% u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z kontrolą innego leku, u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$) częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0% u pacjentów otrzymujących placebo, natomiast częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilów między $\geq 0,5$ i $< 1,0 \times 10^9/l$ wynosiła 0,75% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0,11% u pacjentów otrzymujących placebo.

Zaćma/zmętnienie rogówki

W 21-miesięcznym badaniu klinicznym dotyczącym możliwości wywoływania zaćmy przez kwetiapinę (w dawce od 200 do 800 mg na dobę) w porównaniu do rysperydonu (w dawce od 2 do 8 mg), u pacjentów ze schizofrenią lub psychozą schizoafektywną, odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewek nie był większy w grupie przyjmującej kwetiapinę (4%) w porównaniu do grupy przyjmującej rysperydon (10%).

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

Skuteczność i bezpieczeństwo kwetiapiny określano w 3-tygodniowym badaniu leczenia manii kontrolowanym placebo (n=284 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych, w wieku 10-17 lat). U około 45% pacjentów w tej populacji rozpoznano dodatkowo ADHD. Ponadto, przeprowadzono 6-tygodniowe badania kontrolowane placebo leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13-17 lat). Z obu badań wykluczono pacjentów ze stwierdzonym brakiem odpowiedzi na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczynano od dawki 50 mg na dobę, a w 2 dniu dawkę zwiększano do 100 mg na dobę; następnie dawkę zwiększano do dawki docelowej (mania od 400 do 600 mg na dobę, schizofrenia od 400 do 800 mg na dobę), stosując zwiększenie o 100 mg na dobę podawane w dwóch do trzech dawek na dobę.

W badaniu manii, różnica średniej zmiany LS od początku badania w skali punktowej YMRS (lek minus placebo) wynosiła -5,21 w przypadku kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę oraz -6,56 w przypadku kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę. Odsetek odpowiedzi na leczenie (poprawa w skali YMRS $\geq 50\%$) wynosił 64% w przypadku kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę, 58% dla dawki 600 mg na dobę i 37% w grupie placebo.

W badaniu schizofrenii, różnica średniej zmiany LS od początku badania w skali punktowej PANSS (lek minus placebo) wynosiła -8,16 w przypadku kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę oraz -9,29 w przypadku kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Ani schemat podawania małej dawki kwetiapiny (400 mg na dobę), ani dużej dawki kwetiapiny (800 mg na dobę) nie wykazywał przewagi w porównaniu do placebo pod względem odsetka pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie, definiowaną jako zmniejszenie o $\geq 30\%$ w porównaniu ze stanem początkowym odczytu w skali punktowej PANSS. Zarówno w przypadku manii, jak i schizofrenii, większe dawki powodowały mniejszy liczbowo odsetek odpowiedzi na leczenie.

Brak danych dotyczących utrzymywania się działania lub zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie uzyskano w 26-tygodniowym otwartym badaniu kontynuacyjnym do krótkiego badania (n=380 pacjentów) kwetiapiny dawkowanej elastycznie w zakresie od 400 do 800 mg na dobę. U dzieci i młodzieży zgłaszano zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, a zwiększony apetyt, objawy pozapiramidowe i zwiększenie stężenia osoczowego prolaktyny zgłaszano z większą częstotliwością u dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u młodych osób (w wieku 13 – 17 lat) chorych na schizofrenię, częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% w przypadku leczonych kwetiapią oraz 5,3% w przypadku przyjmowania placebo. Jednakże częstość występowania pojedynczych działań niepożądanych (takich jak akatyzja, drżenie, zaburzenia pozapiramidowe, hipokineza, niepokój, nadmierna aktywność psychoruchowa, sztywność mięśni, dyskineza) nie przekroczyła 4,1% w żadnej z grup. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u dzieci i młodzieży (w wieku 10 – 17 lat) z chorobą dwubiegunową, częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 3,6% dla kwetiapiny i 1,1% dla placebo. W długotrwałych niezaślepienych badaniach schizofrenii i choroby dwubiegunowej, częstość występowania spowodowanych leczeniem objawów pozapiramidowych wynosiła 10%.

Przyrost masy ciała

W krótkotrwałych testach klinicznych u dzieci (w wieku 10 – 17 lat), 17% pacjentów leczonych kwetiapią i 2,5% pacjentów przyjmujących placebo przybrało na masie $\geq 7\%$ swojej wagi. Przy dostosowaniu do normalnego wzrostu w dłuższym czasie, przyjęto za znaczącą klinicznie zmianę wzrost o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego w Body Mass Index (BMI); 18,3% pacjentów leczonych kwetiapią przez okres co najmniej 26 tygodni spełnia to kryterium.

Samobójstwa/Mysli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

W krótkotrwałych testach klinicznych kontrolowanych placebo u dzieci chorych na schizofrenię, częstość zdarzeń związanych z próbami samobójczymi wynosiła 1,4% (2/147) dla kwetiapiny oraz 1,3% (1/75) dla placebo w grupie pacjentów poniżej 18 lat. W krótkotrwałych testach klinicznych kontrolowanych placebo u dzieci z chorobą dwubiegunową, częstość zdarzeń związanych z próbami samobójczymi wynosiła 1,0% (2/193) dla kwetiapiny oraz 0% (0/90) dla placebo w grupie pacjentów poniżej 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i metabolizowana w dużym stopniu. Przyjmowanie z pożywieniem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza. Maksymalne stężenie molowe norkwetiapiny w stanie stacjonarnym wynosi 35% wartości uzyskiwanej dla kwetiapiny. Okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i zależna od dawki. Kinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

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

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m²), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie. Mniej niż 5% niezmienionej kwetiapiny i jej czynnego metabolitu, norkwetiapiny, jest wydalane z moczem.

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, w postaci niezmienionej wydalane jest z moczem i kałem mniej niż 5% podanej substancji. Około 73% radioaktywności wydalane jest w moczu, a 21% w kale. Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z niewydolnością wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Kwetiapina jest głównie metabolizowana w wątrobie, dlatego u osób z zaburzeniami czynności wątroby stężenie w osoczu może być zwiększone. W tej grupie pacjentów może być konieczna zmiana dawki (patrz punkt 4.2).

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 przy udziale CYP3A4.

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 zachodzi wyłącznie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na 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.

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

Dane farmakokinetyczne uzyskano u 9 dzieci w wieku 10-12 lat oraz 12 nastolatków, otrzymujących 400 mg kwetiapiny dwa razy na dobę w stanie stacjonarnym. W stanie stacjonarnym stężenia osoczowe związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat), skorygowane o dawkę, były na ogół podobne do dorosłych, jednak C_{max} u dzieci było w górnej granicy zakresu obserwowanego u dorosłych. AUC i C_{max} dla aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe odpowiednio o 62% i 49% u dzieci (w wieku 10-12 lat) oraz odpowiednio o 28% i 14% u nastolatków (w wieku 13-17 lat), niż u pacjentów dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* badaniach nie obserwowano genotoksycznego działania kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach.

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

Dane te należy wziąć pod uwagę rozważając stosunek korzyści do ryzyka leczenia u pacjenta.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Powidon K30
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk

Otoczka:

Hypromeloza 6 cP
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171)
Tlenek żelaza żółty (E 172) (tabletki o mocy: 25 mg, 100 mg i 150 mg)
Tlenek żelaza czerwony (E 172) (tabletki o mocy 25 mg)
Czarny tusz zawierający szelak, tlenek żelaza czarny oraz glikol propylenowy (tabletki o mocy: 100 mg, 150 mg, 200 mg i 300 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE i blistry z folii PCV/Aluminium.

Wielkości opakowań:

Butelki

Quetiapine Pfizer, 25 mg, 100 mg, 150 mg i 200 mg: 100, 250, 500 lub 1000 tabletek.
Quetiapine Pfizer, 300 mg: 60, 100, 250, 500 lub 1000 tabletek.

Blistry: 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 lub 240 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 18745 Quetiapine Pfizer, 25 mg
Pozwolenie nr: 18746 Quetiapine Pfizer, 100 mg
Pozwolenie nr: 18747 Quetiapine Pfizer, 150 mg
Pozwolenie nr: 18748 Quetiapine Pfizer, 200 mg
Pozwolenie nr: 18749 Quetiapine Pfizer, 300 mg

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

29.09.2011

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.03.2012