

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kventiax 25 mg tabletki powlekane
Kventiax 100 mg tabletki powlekane
Kventiax 200 mg tabletki powlekane
Kventiax 300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg, 100 mg, 200 mg lub 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny hemifumaranu).

Substancja pomocnicza:

	25 mg	100 mg	200 mg	300 mg
Laktoza	4,28 mg	17,10 mg	34,20 mg	51,30 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki 25 mg są okrągłe, jasnoczerwone, powlekane, ze ściętymi brzegami.
Tabletki 100 mg są okrągłe, żółto-brązowe, powlekane.
Tabletki 200 mg są okrągłe, białe, powlekane.
Tabletki 300 mg mają kształt kapsułki, są białe i powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kventiax jest wskazany:

- w leczeniu schizofrenii,
- w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych:
- w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego,
- w leczeniu epizodów dużej depresji.

Produkt leczniczy Kventiax jest wskazany w zapobieganiu nawrotom u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, u pacjentów z epizodami maniakalnymi lub depresyjnymi reagujących na leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kventiax można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

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

Dorośli:**Schizofrenia**

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

Od czwartego dnia dawka powinna być stopniowo zwiększana do zazwyczaj skutecznej dawki, w zakresie 300-450 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie, dawkę można dostosowywać w zakresie 150-750 mg/dobę.

Epizody maniakalne o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

W leczeniu epizodów maniakalnych związanych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi produkt leczniczy Kventiax należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową w ciągu pierwszych czterech dni leczenia wynosi 100 mg (dzień 1), 200 mg (dzień 2), 300 mg (dzień 3) i 400 mg (dzień 4).

Następnie dawkę można zwiększać o maksymalnie 200 mg na dobę do dawki 800 mg/dobę w dniu szóstym. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie, dawkę można dostosowywać w zakresie 200-800 mg/dobę. Zazwyczaj dawka skuteczna mieści się w zakresie 400-800 mg/dobę.

Epizody depresyjne w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

W leczeniu epizodów depresyjnych związanych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi produkt leczniczy Kventiax należy podawać raz na dobę przed snem. Całkowita dawka dobową w ciągu czterech pierwszych dni leczenia wynosi odpowiednio: 50 mg (dzień 1), 100 mg (dzień 2), 200 mg (dzień 3) oraz 300 mg (dzień 4). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano dodatkowych korzyści w grupie osób przyjmujących dawki 600 mg w porównaniu do grupy osób przyjmujących dawki 300 mg (patrz punkt 5.1). W indywidualnych przypadkach dawka 600 mg może okazać się korzystna. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

W badaniach klinicznych wykazano możliwość zmniejszenia dawki do wartości minimalnej 200 mg w przypadku tych pacjentów, co do których istnieją obawy dotyczące tolerancji leku.

Zapobieganie nawrotom w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych

Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie kwetiapiną w ostrych zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, powinni kontynuować terapię kwetiapiną w tej samej dawce, aby zapobiegać nawrotom epizodów maniakalnych, mieszanych lub depresyjnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Dawka kwetiapiny może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leku przez pacjenta w zakresie dawek 300-800 mg/dobę podawanych dwa razy na dobę. Ważne jest, aby w czasie leczenia podtrzymującego stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne i leki przeciwdepresyjne, produkt leczniczy Kventiax należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. U pacjentów w podeszłym wieku, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leku przez pacjenta może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki kwetiapiny i stosowanie mniejszej terapeutycznej dawki dobowej w porównaniu do dawek stosowanych u młodszych pacjentów. Średni klirens kwetiapiny w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% - 50% w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwetiapiny u pacjentów powyżej 65 roku życia z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Dzieci i młodzież:

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kventiax u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 roku życia ze względu na brak danych popierających stosowanie w tej grupie wiekowej. W punkcie 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2 przedstawiono dostępne dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo.

Zaburzenia czynności nerek:

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

Zaburzenia czynności wątroby:

Kwetiapina w znacznym stopniu jest metabolizowana w wątrobie. Dlatego też produkt leczniczy Kventiax należy ostrożnie stosować u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie stosowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg/dobę. Dawkę można zwiększać o 25-50 mg/dobę, aż do osiągnięcia skutecznej dawki, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.

Równoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, azolowe leki przeciwgrzybiczne, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ kwetiapina ma kilka wskazań do stosowania, profil bezpieczeństwa należy rozpatrywać w odniesieniu do diagnozy poszczególnych pacjentów oraz podawanej dawki.

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

Produkt leczniczy Kventiax nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia, ze względu na brak danych popierających stosowanie w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne dotyczące stosowania kwetiapiny wykazały, iż w porównaniu do znanego profilu bezpieczeństwa określonego dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), poszczególne działania niepożądane występowały ze zwiększoną częstością u dzieci i młodzieży (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu i objawy pozapiramidowe) oraz zidentyfikowano jedno działanie nieobserwowane wcześniej w badaniach u pacjentów dorosłych (zwiększone ciśnienie tętnicze krwi). U dzieci i młodzieży wykryto również zmiany w testach czynności trzustki.

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

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży leczonych kwetiapiną, podawaniu kwetiapiny towarzyszyła zwiększona częstość objawów pozapiramidowych w porównaniu z placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (patrz punkt 4.8).

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń oraz samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu wystąpienia znaczącej remisji. Jako, że poprawa stanu pacjenta może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw może być zwiększone we wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego pacjenta.

Ponadto lekarze powinni wziąć pod uwagę ryzyko zachowań samobójczych w przypadku nagłego odstawienia kwetiapiny ze względu na znane czynniki ryzyka leczonej choroby. Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z epizodami dużej depresji. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z epizodami dużej depresji.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci wykazujący przed rozpoczęciem leczenia skłonności samobójcze znacznego stopnia należą do grupy zwiększonego ryzyka myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać uważnej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych stosowanych 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 w przypadku zmiany dawki, należy uważnie obserwować pacjentów, szczególnie tych z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich pojawienia się, o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza.

Krótkoterminowe badania kliniczne kontrolowane placebo z udziałem pacjentów z epizodami dużej depresji w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych wykazały zwiększone ryzyko zachowań samobójczych w grupie pacjentów w wieku poniżej 25 lat, którym podano kwetiapinę, w porównaniu do grupy osób otrzymującej placebo (w grupie przyjmującej kwetiapinę ryzyko wyniosło 3%, a w grupie przyjmującej placebo 0%).

Ponadto lekarze powinni wziąć pod uwagę ryzyko zachowań samobójczych w przypadku nagłego odstawienia kwetiapiny ze względu na znane czynniki ryzyka leczonej choroby.

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome*, EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu epizodów dużej depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (patrz punkt 4.8). Stosowanie kwetiapiny wiąże się z występowaniem akatyzi, stanu polegającego na subiektywnym odczuwaniu nieprzyjemnego lub dokuczliwego niepokoju wraz z towarzyszącą niemożnością stania lub siedzenia w jednym miejscu. Stan ten występuje najczęściej w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów z niepokojem psychoruchowym zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Późne dyskinezy

Jeśli pojawią się przedmiotowe i podmiotowe objawy późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego Kventiax. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub rozwinąć po przerwaniu terapii (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną było związane z występowaniem senności i związanych z nią objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych pacjentów z epizodami depresyjnymi w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych objawy te pojawiały się zazwyczaj w ciągu 3 pierwszych dni leczenia i miały przede wszystkim łagodne do umiarkowanego nasilenie. Pacjenci z epizodami depresji w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych kontroli lekarskich przez minimum 2 tygodnie od czasu wystąpienia senności lub do czasu wystąpienia poprawy. W takim przypadku można rozważyć przerwanie leczenia.

Leczenie kwetiapiną było związane z występowaniem niedociśnienia ortostatycznego w połączeniu z zawrotami głowy (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku senności, objawy te pojawiają się

zazwyczaj w początkowym okresie dostosowywania dawki. Może to prowadzić do zwiększonej częstości przypadkowych obrażeń (upadków), zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Dlatego pacjentom zaleca się ostrożność, aż do momentu zaznajomienia się z potencjalnymi działaniami niepożądanymi kwetiapiny.

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Produkt leczniczy Kventiax należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyń mózgowych lub innymi zaburzeniami predysponującymi do niedociśnienia tętniczego.

Kwetiapina może powodować niedociśnienie ortostatyczne, zwłaszcza w początkowym okresie zwiększania dawki, dlatego też należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, jeśli wystąpi taka potrzeba. U pacjentów z pierwotnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego rozważyć można wolniejsze zwiększanie dawki.

Napady drgawkowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy w częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Brak danych dotyczących częstości występowania drgawek u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

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

Ciężka neutropenia

W badaniach klinicznych niezbyt często zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. Brak oczywistej zależności od dawki. Z doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, iż po przerwaniu terapii kwetiapiną leukopenia i (lub) neutropenia ustępowały. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka neutropenii są: mała liczba białych krwinek (ang. *White Blood Cell*, WBC) przed rozpoczęciem leczenia oraz neutropenia wywołana przez leki w wywiadzie. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia oznak i objawów zakażeń oraz kontrolować liczbę neutrofilów (aż ich liczba przekroczy $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Interakcje

Patrz również punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Kventiax z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, może znacząco zmniejszyć stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia produktem leczniczym Kventiax. U pacjentów stosujących induktory enzymów wątrobowych leczenie kwetiapiną można rozpocząć, jeśli w opinii lekarza korzyści wynikające ze stosowania kwetiapiny przeważają nad ryzykiem związanym z przerwaniem stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne, aby jakiegokolwiek zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywane były stopniowo, i jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

Masa ciała

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

Hiperglikemia

Rzadko zgłaszano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwoju lub nasilenia cukrzycy, której czasem towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). Niekiedy donoszono o wcześniejszym zwiększeniu masy ciała, co mogło być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiedni monitoring kliniczny, zgodny z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci stosujący jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie kontrolowani pod kątem pogorszenia kontroli stężenia glukozy. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Lipidy

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

Ryzyko metaboliczne

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

Wydłużenie odstępu QT

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

Objawy odstawienne

Po nagłym odstawieniu kwetiapiny obserwowano ostre objawy odstawienne, takie jak: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Zaleca się zatem stopniowe odstawianie leku w czasie nie krótszym niż 1-2 tygodnie (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Kwetiapina nie została zatwierdzona do leczenia psychozy związanej z otępieniem.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z udziałem pacjentów z otępieniem, stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, wykazano około 3-krotne zwiększenie ryzyka naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm tego zwiększenia ryzyka nie jest znany. Zwiększenia ryzyka nie można wykluczyć w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych grupach pacjentów. Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

W metaanalizie dotyczącej atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazano, że u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem ryzyko zgonu jest zwiększone w porównaniu z grupą placebo. Jednakże, w dwóch, 10-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach dotyczących kwetiapiny, przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710; średni wiek: 83 lata; przedział wiekowy: 56-99 lat), częstość występowania zgonów u pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiła 5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie placebo. Przyczyny śmierci pacjentów w

trakcie badań klinicznych były różne, zgodne z oczekiwaniami dla tej populacji. Powyższe dane nie określają związku przyczynowego pomiędzy leczeniem kwetiapiną a zgonami pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

Dysfagia

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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 Kventiax należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Zapalenie trzustki

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu odnotowano przypadki zapalenia trzustki, jednak związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony. Ze zgłoszeń po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu wynika, że u wielu pacjentów występowały czynniki związane z zapaleniem trzustki, takie jak podwyższone stężenie trójglicerydów (patrz punkt 4.4. Lipidy), kamienie żółciowe oraz spożywanie alkoholu.

Dodatkowe informacje

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

Laktoza

Produkt leczniczy Kventiax zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, z niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na to, że kwetiapina działa głównie na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Kventiax w skojarzeniu z innymi lekami działającymi ośrodkowo i z alkoholem.

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny. W badaniu interakcji prowadzonym u zdrowych ochotników, równoczesne podawanie kwetiapiny (dawka 25 mg) z ketokonazolem (inhibitor CYP 3A4) powodowało 5-8-krotne zwiększenie AUC kwetiapiny. W oparciu o te dane równoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi inhibitorami CYP 3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także spożywania soku grejpfrutowego podczas terapii kwetiapiną.

W badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne stosowanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Ten zwiększony klirens powodował zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej przez AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej podczas stosowania samej kwetiapiny; chociaż u niektórych pacjentów obserwowano silniejsze działanie. Jako konsekwencja tej interakcji nastąpić może zmniejszenie stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność terapii produktem leczniczym Kventiax.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (inny lek indukujący enzymy mikrosomalne) powodowało istotne zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, rozpoczęcie terapii kwetiapiną może nastąpić, jeśli w opinii lekarza korzyści z zastosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko wynikające z przerwania stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne, żeby jakakolwiek zmiana dawkowania induktora odbywała się stopniowo, a w razie potrzeby należy go zastąpić lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu) (patrz punkt 4.4).

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

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

Farmakokinetyka kwetiapiny pozostała niezmienną podczas równoczesnego podawania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie ulegała zmianie podczas jednoczesnego podawania z kwetiapiną.

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmieniała się w stopniu klinicznie istotnym, w przypadku jednoczesnego stosowania.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji z lekami zwykle stosowanymi w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

Należy zachować ostrożność, stosując kwetiapinę jednocześnie z lekami powodującymi zaburzenia elektrolitowe lub lekami wydłużającymi odstęp QT.

Zgłaszano przypadki fałszywych wyników dodatnich w badaniach immunoenzymatycznych pod kątem metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie wątpliwych wyników testu immunoenzymatycznego odpowiednią metodą chromatograficzną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

U noworodków narażonych na działanie leków przeciwpyschotycznych (w tym produktu leczniczego Kventiax) w trzecim tryestrze ciąży, mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania. Zgłaszano przypadki pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, zespołu zaburzeń oddechowych oraz zaburzeń karmienia. Z tego względu należy noworodki uważnie monitorować.

Laktacja

Istnieją opublikowane doniesienia potwierdzające przenikanie kwetiapiny do mleka kobiet karmiących, jednak stopień jej przenikania nie jest jednakowy w tych publikacjach. Kobietom karmiącym piersią należy zatem radzić, aby unikały karmienia piersią podczas stosowania kwetiapiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Kventiax ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem kwetiapiny to: senność, zawroty głowy, suchota w jamie ustnej, niewielkie osłabienie, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, stosowanie kwetiapiny związane było ze zwiększeniem masy ciała, omdleniami, złośliwym zespołem neuroleptycznym, leukopenią, neutropenią i obrzękami obwodowymi.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny zostały podane zgodnie z zaleceniami CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) III Working Group 1995.

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

- Bardzo często: zmniejszone stężenie hemoglobiny²³.
- Często: leukopenia²⁷, zmniejszona liczba neutrofili, zwiększona liczba eozynofili²⁸.
- Niezbyt często: małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszona liczba płytek krwi¹⁴.
- Rzadko: agranulocytoza²⁹.
- Nieznana: neutropenia¹.

Zaburzenia układu immunologicznego

- Niezbyt często: nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skóry).
- Bardzo rzadko: reakcja anafilaktyczna⁶.

Zaburzenia endokrynologiczne

- Często: hiperprolaktynemia¹⁶, zmniejszenie całkowitej T_4 ²⁵, zmniejszenie wolnej T_4 ²⁵, zmniejszenie całkowitej T_3 ²⁵, podwyższenie TSH²⁵.
- Niezbyt często: zmniejszenie wolnej T_3 ²⁵, niedoczynność tarczycy²².
- Bardzo rzadko: niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- Bardzo często: zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy^{11,31}, zwiększenie stężenia całkowitego cholesterolu (głównie LDL)^{12,31}, zmniejszenie stężenia HDL^{18,31}, zwiększenie masy ciała^{9,31}.
- Często: wzmożony apetyt, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do stanu hiperglikemicznego^{7,31}.
- Niezbyt często: hiponatremia, cukrzyca^{1,5,6}.
- Bardzo rzadko: zespół metaboliczny³⁰.

Zaburzenia psychiczne

- Często: nietyczne sny i koszmary senn, skłonności i zachowania samobójcze²¹.
- Rzadko: somnambulizm oraz reakcje powiązane, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenia odżywiania.

Zaburzenia układu nerwowego

- Bardzo często: zawroty głowy^{4, 17}, ból głowy, senność^{2, 17}.
- Często: omdlenie⁵, objawy pozapiramidowe^{1, 22}, dyzartria.
- Niezbyt często: drgawki¹, zespół niespokojnych nóg, późna dyskineza^{1, 6}.

Zaburzenia oka

- Często: niewyraźne widzenie.

Zaburzenia serca

- Często: tachykardia⁴, palpitacje²⁴.
- Niezbyt często: wydłużenie odstępu QT^{1, 13, 19}.

Zaburzenia naczyń

- Często: niedociśnienie ortostatyczne^{4, 17}.
- Rzadko: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa¹.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- Często: zapalenie błony śluzowej nosa, duszność²⁴.

Zaburzenia żołądka i jelit

- Bardzo często: suchość błony śluzowej jamy ustnej.
- Często: niestrawność, zaparcia, wymioty²⁶.
- Niezbyt często: dysfagia⁸.
- Rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- Często: zwiększenie aktywności transaminaz w surowicy (ALT, AST)³, zwiększenie aktywności gamma-GT³.
- Rzadko: żółtaczka⁶, zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy⁶, zespół Stevensa-Johnsona⁶.
- Nieznana: martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

- Bardzo rzadko: rabinoliza.

Zaburzenia ciąży, zaburzenia okołoporodowe i połogowe

- Nieznana: noworodkowy zespół odstawienia leku (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

- Niezbyt często: zaburzenia funkcji seksualnych.
- Rzadko: priapizm, mlekok, obrzęk piersi, zaburzenia menstruacji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Bardzo często: objawy odstawienne^{1, 10}.
- Często: astenia o łagodnym przebiegu, obrzęk obwodowy, drażliwość, gorączka.
- Rzadko: złośliwy zespół neuroleptyczny¹, hipotermia.

Badania diagnostyczne

- Rzadko: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi¹⁵.

1. Patrz punkt 4.4.
2. Senność może zazwyczaj występować podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj ustępuje podczas dalszego stosowania kwetiapiny.
3. Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności (zmiana z wartości prawidłowych do $> 3X$ ULN w dowolnym czasie) aminotransferaz (ALT, AST) oraz gamma-GT u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Objawy te zwykle ustępowały w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.
4. Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne o działaniu blokującym receptory α_1 adrenergiczne, kwetiapina może często powodować niedociśnienie ortostatyczne, któremu towarzyszą zawroty głowy, tachykardia oraz u niektórych pacjentów omdlenia, zwłaszcza podczas początkowego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
5. W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło do nasilenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy.
6. Określenie częstości występowania tych działań niepożądanych opiera się jedynie na danych zebranych po wprowadzeniu do obrotu 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 po posiłku ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu.
8. Zwiększenie częstości występowania trudności w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano jedynie w badaniach klinicznych pacjentów z epizodami depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.
9. Na podstawie przyrostu masy ciała o $> 7\%$ w stosunku do wagi wyjściowej. Pojawia się przeważnie w pierwszych tygodniach leczenia.
10. Objawy odstawienne występowały częściej w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem kwetiapiny w intensywnej monoterapii, co pozwoliło na ustalenie następujących objawów odstawiennych: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy oraz drażliwość. Częstość występowania tych reakcji zmniejszyła się znacząco po upływie 1 tygodnia od momentu przerwania leczenia.
11. Stężenie trójglicerydów ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (u pacjentów w wieku ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (u pacjentów w wieku < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.
12. Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (u pacjentów w wieku ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (u pacjentów w wieku < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Bardzo często odnotowywano zwiększenie stężenia LDL rzędu ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Średnia zmiana u pacjentów, u których odnotowano takie zwiększenie stężenia, wyniosła 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
13. Zobacz informacje poniżej.
14. Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ przynajmniej w jednym badaniu.
15. W badaniach klinicznych zgłaszano zdarzenia niepożądane dotyczące zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, niewiążące się ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
16. Stężenie proklatyny u mężczyzn (u pacjentów w wieku > 18 lat): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l); zaś u kobiet > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) w dowolnym momencie leczenia.
17. Może prowadzić do upadków.
18. Stężenie HDL u mężczyzn < 40 mg/dl (1,025 mmol/l); zaś u kobiet wyniósł < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) w dowolnym momencie leczenia.
19. Częstość występowania u pacjentów zmian w odstępie QT w zakresie od < 450 ms. do ≥ 450 ms. ze wzrostem rzędu ≥ 30 ms. Badania kliniczne kontrolowane placebo z zastosowaniem kwetiapiny wykazały, że średnia wartość zmiany oraz częstość występowania u pacjentów zmian w odstępie QT o klinicznym znaczeniu była porównywalna w grupie otrzymującej kwetiapinę i w grupie placebo.
20. Zmiana z > 132 mml/l do ≤ 132 mml/l w przynajmniej jednym badaniu.
21. Opisywano również przypadki myśli i zachowań samobójczych w trakcie leczenia kwetiapiną oraz we wczesnym okresie po odstawieniu kwetiapiny (patrz punkty 4.4 i 5.1).
22. Patrz punkt 5.1.
23. We wszystkich badaniach, łącznie z przedłużeniem badania głównego otwartego, przynajmniej raz odnotowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny do ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) u mężczyzn i ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) u kobiet wśród 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny w dowolnym czasie wynosiło -1,50 g/dL.
24. Doniesienia te pojawiały się często w kontekście tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego i (lub) podstawowej choroby serca/układu oddechowego.

25. W oparciu o zmiany od prawidłowego punktu początkowego do potencjalnie istotnej klinicznie wartości dalszego punktu w dowolnym czasie we wszystkich badaniach. Zmiany całkowitej T_4 , wolnej T_4 , całkowitej T_3 i wolnej T_3 definiowane są jako $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L), a zmiany w TSH jako $>5 \text{ mIU/L}$ w dowolnym czasie.
26. W oparciu o podwyższoną częstość wymiotów u osób w wieku podeszłym (≥ 65 rok życia).
27. W oparciu o zmiany od prawidłowego punktu początkowego do potencjalnie istotnej klinicznie wartości dalszego punktu w dowolnym czasie we wszystkich badaniach. Zmiany w WBC są definiowane jako $\leq 3 \times 10^9$ komórek/L w dowolnym czasie.
28. W oparciu o zmiany od prawidłowego punktu początkowego do potencjalnie istotnej klinicznie wartości dalszego punktu w dowolnym czasie we wszystkich badaniach. Zmiany eozynofili są definiowane jako $>1 \times 10^9$ komórek/L w dowolnym czasie.
29. Zmiana neutrofili z $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ w punkcie początkowym na $<0,5 \times 10^9/\text{L}$ w dowolnym czasie w trakcie leczenia.
30. W oparciu o zgłoszenia zdarzeń niepożądanych zespołu metabolicznego ze wszystkich badań klinicznych dotyczących kwetiapiny.
31. U niektórych pacjentów obserwowano w badaniach klinicznych pogorszenie więcej niż jednego z czynników metabolicznych wagi, stężenia glukozy we krwi oraz lipidów (patrz punkt 4.4).

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

Krótkotrwale badania kliniczne kontrolowane placebo z zastosowaniem kwetiapiny w grupie pacjentów ze schizofrenią lub epizodami maniakalnymi w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, wykazały, że łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych w przypadku kwetiapiny była porównywalna z grupą placebo (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; epizody maniakalne w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo). Krótkotrwale badania kliniczne kontrolowane placebo z zastosowaniem kwetiapiny, w grupie pacjentów z epizodami depresji w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych wykazały łączną częstość występowania objawów pozapiramidowych na poziomie 8,9% dla kwetiapiny i 3,8% dla placebo, jednak częstość zdarzeń niepożądanych (np. akatyzja, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, dyskineza, dystonia, niepokój ruchowy, mimowolne skurcze mięśni, nadpobudliwość psychoruchowa i sztywność mięśni) w poszczególnych przypadkach była mała i nie przekroczyła 4% w grupie osób leczonych.

Stosowanie kwetiapiny związane było z małym, zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy, zwłaszcza całkowitej T_4 i wolnej T_4 . Zmniejszenie stężenia całkowitej T_4 i wolnej T_4 było największe w ciągu pierwszych dwóch do czterech tygodni leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania podczas długotrwałego leczenia. Niemal we wszystkich przypadkach przerwanie leczenia kwetiapiną związane było z ustąpieniem wpływu na stężenie całkowitej i wolnej T_4 , niezależnie od czasu trwania leczenia. Mniejsze zmniejszenia stężenia całkowitej T_3 oraz „odwróconej T_3 ” obserwowane były jedynie w przypadku stosowania większych dawek. Stężenie TBG pozostawało niezmiennione i na ogół nie obserwowano zwiększenia stężenia TSH. Nie wykazano, by kwetiapina powodowała znaczącą klinicznie niedoczynność tarczycy.

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

Powyżej wymienione działania niepożądane u dorosłych odnoszą się również do dzieci i młodzieży. Poniżej przedstawione jest zbiorcze zestawienie działań niepożądanych występujących częściej u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub działań niepożądanych, których nie stwierdzono u pacjentów dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawia się następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ i $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ i $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

- Bardzo często: wzmożony apetyt.

Badania diagnostyczne

- Bardzo często: zwiększenie stężenia prolaktyny¹, podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi²

Zaburzenia układu nerwowego

- Bardzo często: objawy pozapiramidowe³.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- Często: drażliwość⁴.

1. Stężenie prolaktyny u chłopców (u pacjentów w wieku < 18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l); zaś u dziewcząt >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) w dowolnym momencie. Zwiększenie stężenia prolaktyny do >100 µg/l wystąpił u mniej niż 1% pacjentów.

2. Na podstawie zmian powyższych klinicznie znaczących wartości progowych [przyjętej zgodnie z wytycznymi Narodowego Instytutu Zdrowia (National Institute of Health)] lub wzrostu skurczowego ciśnienia tętniczego >20 mmHg lub wzrostu rozkurczowego ciśnienia tętniczego >10 mmHg w dowolnym momencie w czasie trwania 2 intensywnych badań klinicznych (3-6 tygodni) kontrolowanych placebo przeprowadzonych u dzieci i młodzieży.

3. Patrz punkt 5.1

4. Uwaga: Częstość występowania działań niepożądanych jest zgodna z tą obserwowaną u dorosłych, jednak wystąpienie drażliwości u dzieci i młodzieży może być związane z innymi implikacjami klinicznymi niż u dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych raportowano o przypadku zgonu po ostrym przedawkowaniu kwetiapiny w dawce 13,6 grama, jak również po dopuszczeniu leku do obrotu, po przyjęciu tak małej dawki jak 6 gramów samej kwetiapiny. Jednakże, zgłoszono także przypadek przeżycia po ostrym przedawkowaniu 30 gramów kwetiapiny. Po dopuszczeniu leku do obrotu bardzo rzadko donoszono o przedawkowaniu samej kwetiapiny, prowadzącym do zgonu lub śpiączki.

Ponadto odnotowano następujące zdarzenia po przedawkowaniu kwetiapiny stosowanej w monoterapii: wydłużenie odstępu QT, drgawki, stan padaczkowy, rozpad mięśni prążkowanych, depresja oddechowa, zatrzymanie moczu, splątanie, majaczenie i (lub) pobudzenie.

U pacjentów z współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego istnieje większe ryzyko wystąpienia bardziej nasilonych objawów przedawkowania (patrz punkt 4.4 Choroby układu sercowo-naczyniowego).

Na ogół zgłaszane oznaki i objawy były takie same, jak te wynikające z nasilenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, to jest senność, uspokojenie, tachykardia i niedociśnienie.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak specyficznego antidotum dla kwetiapiny. W przypadkach ciężkich objawów, należy wziąć pod uwagę możliwość zażycia kilku leków; zalecane jest leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej, w tym utrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniej ilości tlenu i wentylacji oraz monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu krążenia. Podczas, gdy zapobieganie wchłanianiu w przypadku przedawkowania nie zostało przebadane, w ciężkich zatruciach wskazane może być płukanie żołądka przeprowadzone, w miarę możliwości, w ciągu godziny od przyjęcia produktu. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadku przedawkowania kwetiapiny oporne niedociśnienie należy leczyć podając dożylnie płyny i (lub) leki sympatykomimetyczne. Należy unikać podawania epinefryny i dopaminy, gdyż stymulacja receptorów beta może pogłębić niedociśnienie w warunkach blokady receptorów alfa wywołanej kwetiapiną.

Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą opieką i kontrolą lekarską, aż do powrotu do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakologiczna: leki przeciwpsychotyczne; kod ATC: N05AH04.

Mechanizm działania:

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) i receptorów dopaminowych D₁ i D₂ w mózgu. Uważa się, że za przeciwpsychotyczne właściwości kliniczne i za małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny, w porównaniu do typowych leków przeciwpsychotycznych, odpowiada połączenie antagonizmu wobec receptorów 5HT₂ i D₂ oraz bardziej wybiórcze działanie na receptory 5HT₂ niż D₂. Dodatkowo norkwetiapina wykazuje duże powinowactwo do transportera norepinefryny (NET). Kwetiapina i norkwetiapina wykazują bardzo duże powinowactwo do receptorów histaminowych 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 nieznaczne.

Działanie farmakodynamiczne:

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

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

Skuteczność kliniczna:

W trzech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią z zastosowaniem różnych dawek kwetiapiny nie wykazano różnicy pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub pod względem dodatkowego stosowania leków przeciwwcholinergicznych pomiędzy grupą, która otrzymała kwetiapinę, a grupą otrzymującą placebo. Badanie kliniczne kontrolowane placebo oceniające stosowanie stałych dawek kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg/dobę, nie wykazało różnicy pod względem zwiększenia częstości objawów pozapiramidowych lub pod względem dodatkowego stosowania leków przeciwwcholinergicznych.

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

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów w wieku podeszłym z psychozą związaną z otępieniem, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony układu naczyniowego mózgu liczona na 100 pacjentolat nie była wyższa w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną niż w grupie otrzymującej placebo.

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego kwetiapina wykazała większą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. Brak wyników badań długookresowych wskazujących na skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu kolejnym epizodom manii lub depresji. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny razem z diwalproinianem lub litem w leczeniu ostrych umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w 3 i 6 tygodniu są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Dane z badań wskazały na wystąpienie działania addytywnego w 3 tygodniu stosowania. Drugie badanie nie wykazało wystąpienia działania addytywnego w 6 tygodniu.

Uśredniona dawka kwetiapiny w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów reagujących na leczenie wynosiła około 600 mg/dobę, a około 85% pacjentów reagujących na leczenie przyjmowało dawkę z zakresu 400 do 800 mg/dobę.

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

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

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

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

W badaniach klinicznych wykazano, że kwetiapina podawana dwa razy na dobę jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii, choć jej farmakokinetyczny okres półtrwania wynosi około 7 godzin. Zostało to również potwierdzone w badaniu z wykorzystaniem emisyjnej tomografii pozytronowej, które wykazało, że kwetiapina łączy się z receptorami 5HT₂ i D₂ aż do 12 godzin. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dawek powyżej 800 mg/dobę.

Długookresowa skuteczność kwetiapiny IR w zapobieganiu nawrotom schizofrenii nie została potwierdzona w ślepych badaniach klinicznych. W badaniach otwartych, u pacjentów ze schizofrenią, kwetiapina była skuteczna w utrzymaniu poprawy klinicznej podczas przedłużonego stosowania u pacjentów reagujących na leczenie na początku terapii, co sugeruje skuteczność leczenia długookresowego.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, częstość występowania przynajmniej raz liczby neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,72% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu do 0,73% 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 neutrofilów $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0% u pacjentów otrzymujących placebo, natomiast częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilów między $\geq 0,5$ a $< 1,0 \times 10^9/l$ wynosiła 0,75% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0,11% u pacjentów otrzymujących placebo.

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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kwetiapiny ustalano w trwającym trzy tygodnie badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów z manią [liczba pacjentów (n) = 284 pacjentów w wieku 10-17 lat, pochodzących ze Stanów Zjednoczonych]. U około 45% tychże pacjentów dodatkowo zdiagnozowano ADHD. Ponadto przeprowadzono 6-tygodniowe badanie kliniczne kontrolowane placebo u pacjentów ze schizofrenią [liczba pacjentów (n) = 222 w wieku 13-17 lat]. W obydwu badaniach wykluczono pacjentów ze znanym brakiem odpowiedzi na leczenie kwetiapiną. Leczenie kwetiapiną rozpoczęto od dawki 50 mg/dobę, a w dniu drugim zwiększono do 100 mg/dobę, następnie dawka była zwiększana do dawki docelowej (w leczeniu manii 400-600 mg/dobę, w leczeniu schizofrenii 400-800 mg/dobę) o 100 mg na dobę podawanej 2 lub 3 razy na dobę.

W badaniach dotyczących leczenia manii różnica w zmianie średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła w skali YMRS -5,21 dla kwetiapiny podawanej w dawce 400 mg/dobę i -6,56 dla kwetiapiny podawanej w dawce 600 mg/dobę (leczenie aktywne bez użycia placebo), co stanowi wynik maksymalny. Liczba pacjentów wykazujących poprawę stanu klinicznego (o $\geq 50\%$ w skali YMRS) to 64% wśród pacjentów przyjmujących kwetiapinę w dawce 400 mg/dobę, 58% wśród pacjentów przyjmujących kwetiapinę w dawce 600 mg/dobę i 37% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach dotyczących leczenia schizofrenii różnica w zmianie średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła w skali PANSS -8,16 dla kwetiapiny podawanej w dawce 400 mg/dobę i -9,25 dla kwetiapiny podawanej w dawce 800 mg/dobę (leczenie aktywne bez użycia placebo), co stanowi wynik maksymalny. Ani mała dawka kwetiapiny (400 mg/dobę), ani duża dawka (800 mg/dobę) nie wywołała odpowiedzi na leczenie u większej liczby pacjentów niż w przypadku placebo. Odpowiedź pacjentów na leczenie zdefiniowano tutaj jako zmniejszenie nasilenia objawów schizofrenii w skali PANSS o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, co stanowi wynik maksymalny. Zarówno w przypadku pacjentów z rozpoznaniem manii, jak i schizofrenii, podawanie większych dawek wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi na leczenie.

Brak danych dotyczących podtrzymania efektu terapii lub zapobiegania nawrotom choroby w tej grupie wiekowej.

26-tygodniowe badania otwarte będące przedłużeniem intensywnych badań [liczba pacjentów (n) = 380], w których kwetiapinę podawano w dawce 400-800 mg/dobę, dostarczyły dodatkowych danych na temat bezpieczeństwa stosowania. Odnotowano zwiększenie ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży; natomiast wzmożony apetyt, objawy pozapiramidowe i zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy obserwowano częściej u dzieci i młodzieży niż u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.4 i 4.8)

Objawy pozapiramidowe

Krótkoterminowe badania kliniczne kontrolowane placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) ze schizofrenią, wykazały łączną częstość występowania objawów pozapiramidowych na poziomie 12,9% dla kwetiapiny i 5,3% dla placebo, jednak częstość zdarzeń niepożądanych (np. akatyzja, drżenie, zaburzenia pozapiramidowe, hipokineza, niepokój ruchowy, nadpobudliwość psychoruchowa i sztywność mięśni, dyskineza) w poszczególnych przypadkach nie przekroczyła 4,1% w grupie osób leczonych. Krótkoterminowe badania kliniczne kontrolowane placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z rozpoznaniem manii w chorobie dwubiegunowej, wykazały łączną częstość występowania objawów pozapiramidowych na poziomie 3,6% dla kwetiapiny i 1,1% dla placebo. Długookresowe badanie otwarte pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii i manii w chorobie dwubiegunowej wykazało łączną częstość występowania symptomów pozapiramidowych pojawiających się w trakcie leczenia na poziomie 10%.

Zwiększenie masy ciała

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

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Krótkoterminowe badania kliniczne kontrolowane placebo przeprowadzone u dzieci i młodzieży ze schizofrenią wykazały częstość występowania zachowań samobójczych na poziomie 1,4% (2/147) wśród pacjentów przyjmujących kwetiapinę i 1,3% (1/75) w grupie placebo poniżej 18 roku życia. Krótkoterminowe badania kliniczne kontrolowane placebo przeprowadzone u dzieci i młodzieży z rozpoznaniem manii w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych wykazały częstość występowania zachowań samobójczych na poziomie 1,0% (2/193) wśród pacjentów przyjmujących kwetiapinę i 0% (0/90) w grupie placebo poniżej 18 roku życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa w całym zatwierdzonym zakresie dawkowania. Farmakokinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

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

Średni klirens osoczowy kwetiapiny był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m²), ale poszczególne wartości klirensu mieszczą się w zakresie wartości stwierdzanych u osób zdrowych. Mniej niż 5% średniej molowej dawki frakcji wolnej kwetiapiny oraz jej aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, jest wydalane z moczem.

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny mniej niż 5% podanej substancji wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem i kałem. Około 73% radioaktywności wydalane jest z moczem, a 21% z kałem. Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby (stabilna alkoholowa marskość wątroby). Ponieważ kwetiapina jest głównie

metabolizowana w wątrobie, u osób z zaburzeniami czynności wątroby stężenie w osoczu może być zwiększone. Może być konieczne dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* pokazały, że CYP3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za zależny od cytochromu P450 metabolizm kwetiapiny. Norkwetiapina powstaje i jest metabolizowana głównie przez CYP3A4.

Ustalono, że *in vivo* kwetiapina oraz kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. *In vitro* zahamowanie cytochromu CYP zachodzi wyłącznie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż wartości obserwowane u ludzi po zastosowaniu dawek w zakresie od 300 do 800 mg na dobę. Na podstawie wyników badania *in vitro*, jest mało prawdopodobne, że równoczesne podawanie kwetiapiny z innymi lekami spowoduje znaczące klinicznie hamowanie zależnego od cytochromu P450 metabolizmu tego drugiego leku. Z badań na zwierzętach wynika, że kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. Jednakże specyficzne badanie dotyczące interakcji u pacjentów z psychozą nie wykazało zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

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

Dane farmakokinetyczne pochodzą z badań wykonanych z udziałem 9 dzieci w wieku 10-12 lat i 12 pacjentów nastoletnich, których poddano leczeniu kwetiapiną stałą dawką 400 mg podawaną w dwóch dawkach. W stanie stacjonarnym, unormowane zależnie od dawki stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (10-17 lat) było zbliżone do obserwowanego u pacjentów dorosłych, jednakże C_{max} u dzieci obserwowany był na poziomie wyższego końca zakresu obserwowanego u dorosłych. AUC i C_{max} aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, były wyższe i wynosiły odpowiednio około 62% i 49% u dzieci (10-12 lat) i odpowiednio około 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat), w porównaniu z dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

U szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy; u małp *Cynomolgus* hipertrofię komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T_3 , zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie ilości białych i czerwonych krwinek; u psów zmętnienie rogówki i zaćmę.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 4000

Żelaza tlenek żółty (E 172) - tylko tabletki 25 mg i 100 mg

Żelaza tlenek czerwony (E 172) - tylko tabletki 25 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Pojemnik z HDPE

Okres ważności po pierwszym otwarciu wynosi 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie blistrowe (PVC/Al): 6 (tylko tabletki 25 mg), 10, 20, 30, 30 x 1, 50, 60, 90, 98, 100, 100 x 1, 120 (tylko tabletki 300 mg), 180 (tylko tabletki 300 mg) lub 240 (tylko tabletki 300 mg) tabletek w tekturowym pudełku.

Plastikowy pojemnik polietylenowy (HDPE): 250 tabletek (tylko 100 mg i 200 mg).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być 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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

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

Kventiax 25 mg: Pozwolenie nr 14109

Kventiax 100 mg: Pozwolenie nr 14110

Kventiax 200 mg: Pozwolenie nr 14112

Kventiax 300 mg: Pozwolenie nr 14113

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

01.10.2007 r.

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

23.03.2012 r.