

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kwetax, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki powlekana zawiera 170 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Bładożółte, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z wytłoczonym oznaczeniem „300” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kwetiapina jest wskazana:

- w leczeniu schizofrenii,
- w leczeniu choroby dwubiegunowej:
 - w leczeniu epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej,
 - w leczeniu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej
 - w zapobieganiu nawrotom choroby dwubiegunowej (epizodom mieszanym, manii lub depresji) u pacjentów, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną .

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla każdego wskazania zalecane są różne schematy dawkowania. Dlatego należy upewnić się, że pacjenci otrzymali jasne informacje dotyczące dawkowania właściwego dla ich schorzenia.

Kwetiapina może być podawana niezależnie od posiłku.

Dorośli

Leczenie schizofrenii

W przypadku leczenia schizofrenii, kwetiapinę należy podawać 2 razy na dobę. Całkowite dawki dobowe stosowane w ciągu pierwszych 4 dni leczenia wynoszą: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.).

Począwszy od 4. dnia leczenia, należy stopniowo zwiększać dawkę aż do skutecznej, wynoszącej zwykle 300-450 mg/dobę. W zależności od odpowiedzi i tolerancji u poszczególnych pacjentów, dawka może być dostosowana w zakresie 150-750 mg/dobę.

Leczenie umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej

W przypadku leczenia epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej kwetiapinę należy podawać 2 razy na dobę. Całkowite dawki dobowe stosowane w ciągu pierwszych 4 dni leczenia wynoszą: 100 mg (dzień 1.), 200 mg (dzień 2.), 300 mg (dzień 3.) i 400 mg (dzień 4.). Dalsze dostosowanie dawki do maksymalnej 800 mg/dobę w 6. dniu leczenia należy prowadzić stopniowo zwiększając ją o wartość nie przekraczającą 200 mg/dobę.

W zależności od odpowiedzi i tolerancji u poszczególnych pacjentów, dawka może być dostosowana w zakresie 200-800 mg/dobę. Zazwyczaj stosowana skuteczna dawka wynosi 400-800 mg/dobę.

Leczenie epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

Zalecane jest podawanie kwetiapiny raz na dobę, przed snem. Całkowita dawka dobową w pierwszych 4 dniach 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 stwierdzono dodatkowych korzyści w grupie pacjentów przyjmujących lek w dawce 600 mg, w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących preparat w dawce 300 mg (patrz punkt 5.1). Stosowanie leku w dawce 600 mg może być korzystne u pojedynczych pacjentów. Podawanie leku w dawkach powyżej 300 mg należy rozpoczynać pod nadzorem lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu choroby dwubiegunowej. Na podstawie badań klinicznych stwierdzono, że w przypadku obaw dotyczących tolerancji leku, u pojedynczych pacjentów należy rozważyć zmniejszenie dawki do co najmniej 200 mg.

Zapobieganie nawrotom choroby dwubiegunowej

W celu zapobiegania nawrotom choroby dwubiegunowej (epizodom mieszanym, manii lub depresji), pacjenci, którzy reagowali na intensywne leczenie kwetiapiną choroby dwubiegunowej, powinni kontynuować leczenie z zastosowaniem tej samej dawki. Dawkę należy ustalić indywidualnie w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia, w przedziale od 300 do 800 mg na dobę, przy podawaniu leku 2 razy na dobę. W terapii podtrzymującej powinna być stosowana najniższa dawka skuteczna leku.

Pacjenci w podeszłym wieku

Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie dawkowania. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u poszczególnych pacjentów stopniowe zwiększanie dawki kwetiapiny należy przeprowadzić wolniej i przy zastosowaniu mniejszych dawek dobowych, niż stosowane u młodszych pacjentów. Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o 30-50% u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami.

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

Dzieci i młodzież

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych popierających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych przedstawione są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Kwetiapina jest metabolizowana głównie w wątrobie. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie dawkowania.

U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozpocząć podawanie leku od dawki 25 mg/dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u poszczególnych pacjentów dawkę można zwiększać dziennie o 25-50 mg/ dzień, aż do osiągnięcia dawki skutecznej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu wymienione w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteaz wirusa HIV, środki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon. (Patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ kwetiapina jest stosowana w kilku wskazaniach, profil bezpieczeństwa należy rozważyć w odniesieniu do diagnozy konkretnego pacjenta i podawanej dawki.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)

Kwetiapina nie jest zalecana 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, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa, określonego dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane występowały ze zwiększoną częstością u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu i objawy pozapiramidowe). Ponadto, zidentyfikowano jedno działanie niepożądane, które nie było obserwowane wcześniej w badaniach u pacjentów dorosłych (zwiększone ciśnienie krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego.

Ponadto, nie badano wpływu długotrwałego stosowania kwetiapiny (powyżej 26 tygodni) na wzrost i dojrzewanie. Długotrwały wpływ na ich rozwój poznawczy i behawioralny nie jest znany.

Dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży ze schizofrenią i chorobą dwubiegunową leczonych kwetiapiną wykazały, że stosowanie kwetiapiny było związane z większą częstością występowania objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzeń związanych z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. Ponieważ poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego pacjenta.

Dodatkowo lekarz powinien rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym odstawieniu leku, biorąc pod uwagę znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą. Inne zaburzenia psychiczne, w których zalecana 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 znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad produktami 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 leczonymi placebo (odpowiednio 3,0% vs. 0%).

Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną związane było z występowaniem senności i powiązanych z nią objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z epizodami depresji w chorobie dwubiegunowej, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały przede wszystkim nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt przez okres minimum 2 tygodni od wystąpienia senności, lub do czasu poprawy, i może zająć konieczność rozważenia przerwania leczenia.

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

Układ sercowo-naczyniowy

Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów ze stwierdzoną chorobą sercowo naczyniową, chorobą naczyń mózgowych lub innymi schorzeniami predysponującymi do rozwoju niedociśnienia.

Kwetiapina może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie stopniowego zwiększania dawki, dlatego w przypadku wystąpienia tego typu objawów należy rozważyć zmniejszenie dawki lub tempa jej zwiększania. Należy rozważyć wolniejszy schemat zwiększania dawki u pacjentów z chorobą sercowo- naczyniową.

Napady padaczkowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono różnic w częstości występowania napadów padaczkowych u pacjentów otrzymujących kwetiapinę lub placebo. Brak jest dostępnych danych o częstości występowania drgawek u pacjentów u których w przeszłości występowały napady drgawek.

Podobnie jak w przypadku innych środków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z wywiadem obciążonym napadami padaczkowymi (patrz punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo stosowanie kwetiapiny wśród dorosłych pacjentów 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 choroby dwubiegunowej (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Stosowaniu kwetiapiny towarzyszy rozwój akatyzy, 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.

Późna dyskineza

W razie wystąpienia oznak i objawów późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania leku. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub nawet pojawić się po przerwaniu terapii (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Złośliwy zespół neuroleptyczny jest związany z leczeniem środkami przeciwpsychotycznymi, w tym kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Do objawów klinicznych należą: hipertermia, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego oraz zwiększone stężenie kinazy fosfokreatynowej. W przypadku ich wystąpienia należy przerwać stosowanie kwetiapiny i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny stwierdzono nieliczne przypadki wystąpienia ciężkiej neutropenii (liczba neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$). Większość z nich miała miejsce w ciągu kilku pierwszych miesięcy leczenia kwetiapiną. Nie stwierdzono jednoznacznej zależności od dawki. Podczas badań przeprowadzonych po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano powrót do prawidłowej wartości liczby leukocytów i (lub) neutrofili po przerwaniu leczenia kwetiapiną. Do możliwych czynników ryzyka dla neutropenii należą: uprzednio istniejąca u pacjenta zmniejszona liczba leukocytów oraz wywiad obciążony neutropenią polekową. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny u pacjentów z liczbą neutrofili $<1,0 \times 10^9/l$. Zaleca się obserwację pacjentów pod kątem objawów zakażenia, a także kontrolowanie liczby neutrofili (do momentu przekroczenia wartości $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Interakcje

Patrz również punkt 4.5.

Jednoczesne zastosowanie kwetiapiny z lekami silnie pobudzającymi enzymy wątrobowe, jak karbamazepina czy fenytoina, skutkuje znacznym zmniejszeniem stężenia kwetiapiny w osoczu, co może zaburzać skuteczność leczenia kwetiapiną. Jeżeli pacjent przyjmuje leki pobudzające enzymy wątrobowe, leczenie kwetiapiną można rozpocząć jedynie, gdy lekarz stwierdzi, że korzyści płynące ze stosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko związane z odstawieniem induktora enzymów wątrobowych. Istotne jest, by zmiany w podawaniu leków pobudzających enzymy wątrobowe przeprowadzane były stopniowo, a leki te, w razie potrzeby, zastępowane były środkami nie wykazującymi właściwości indukujących enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu).

Masa ciała

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę obserwowano przyrost masy ciała. Należy monitorować tę zmianę postępować zgodnie z klinicznym uzasadnieniem oraz 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 sporadycznie 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 prowadzenie odpowiedniej obserwacji klinicznej, zgodnej z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci stosujący jakiegokolwiek 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 ryzykiem wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie kontrolowani pod kątem pogorszenia kontroli stężenia glukozy. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Lipidy

Badania kliniczne z kwetiapiną wykazały zwiększenie stężenia triglicerydów i cholesterolu (patrz punkt 4.8). W przypadku zwiększenia stężenia lipidów należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną.

Zaburzenia metaboliczne

Obserwowane w badaniach klinicznych zmiany masy ciała, poziomu glukozy (patrz hiperglikemia) i lipidów we krwi u pacjentów (włączając tych z poziomem prawidłowym) może wystąpić pogorszenie profilu ryzyka metabolicznego, co wymaga właściwego postępowania zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

Podczas badań klinicznych oraz stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie odnotowano związku pomiędzy leczeniem kwetiapiną a trwałym zwiększeniem całkowitej długości odstępu QT. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, odnotowano wydłużenie odstępu QT po zastosowaniu kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas przepisywania leku pacjentom z chorobami układu krążenia oraz wywiadem rodzinnym obciążonym przypadkami wydłużenia odstępu QT. Zalecane jest również zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny zarówno z lekami o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT lub z neuroleptykami, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku oraz osób z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia

Po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny obserwowano wystąpienie następujących ostrych objawów odstawienia: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Osoby w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją

Kwetiapina nie została dopuszczona do stosowania u osób z psychozą związaną z demencją.

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo obserwowano około trzykrotne zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z krążeniem mózgowym u osób z demencją przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych oraz innych grup pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Metaanaliza stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych w porównaniu z placebo wykazała, że pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją stanowią grupę ryzyka wystąpienia zgonu w przypadku stosowania tychże leków. Z kolei w dwóch dziesięcioletnich badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących stosowania kwetiapiny w tej samej populacji pacjentów (n=710; średnia wieku: 83 lata; zakres: 56-99 lat), śmiertelność u pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiła 5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie przyjmującej placebo. Przyczyny śmierci pacjentów biorących udział w badaniu były różnorodne i odpowiadały prognozom dla tej populacji. Otrzymane dane nie udowodniły zależności przyczynowej pomiędzy leczeniem kwetiapiną oraz śmiercią osób w podeszłym wieku z demencją.

Dysfagia

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

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej żył (ang. *venous thromboembolism*, VTE). Ponieważ u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, przed rozpoczęciem i podczas leczenia kwetiapiną należy zidentyfikować wszystkie potencjalne czynniki ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej oraz podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze.

Zapalenie trzustki

W badaniach klinicznych oraz w okresie porejestacyjnym donoszono o przypadkach zapalenia trzustki. Wśród przypadków zgłoszonych po wprowadzeniu leku do obrotu, jednakże nie wykazano związku przyczynowego z czynnikiem ryzyka, wielu pacjentów wykazywało czynniki ryzyka predysponujące do zapalenia trzustki, takie jak podwyższone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe czy spożywanie alkoholu.

Informacje dodatkowe

Dane dotyczące stosowania kwetiapiny w połączeniu z diwalpronianem lub litem w leczeniu ostrych umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych są ograniczone, aczkolwiek takie połączenie było dobrze tolerowane (patrz punkt 4.8 i 5.1). Dane wskazują na wystąpienie efektu addytywnego w 3. tygodniu stosowania leków.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Nie należy stosować tego produktu u pacjentów z rzadkimi zaburzeniami dziedzicznymi: nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub zaburzonym wchłanianiem glukozy-galaktozy.

Lek zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110) i może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ponieważ działanie kwetiapiny związane jest głównie z czynnością ośrodkowego układu nerwowego, należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny w połączeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy oraz alkoholem.

Najważniejszym enzymem cytochromu P450 odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny jest cytochrom P450 (CYP) 3A4. W badaniach dotyczących interakcji przeprowadzonych u zdrowych ochotników stwierdzono, iż jednoczesne zastosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem (inhibitorem CYP3A4) powodowało 5-8-krotne zwiększenie wartości pola pod krzywą (AUC) kwetiapiny. Na tej podstawie stosowanie kwetiapiny w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się również spożywania soku grejpfrutowego podczas terapii kwetiapiną.

W badaniu klinicznym z zastosowaniem wielokrotnych dawek, przeprowadzonym w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed oraz w trakcie leczenia karbamazepiną (znany środek pobudzający enzymy wątrobowe) istotnie zwiększał się klirens kwetiapiny wskutek jednoczesnego stosowania karbamazepiny. Powodowało to zmniejszenie układowej ekspozycji na kwetiapinę (wyrażonej w postaci AUC) do średnio 13% wartości ekspozycji obserwowanej przy stosowaniu wyłącznie kwetiapiny. U niektórych pacjentów powyższy efekt był jeszcze większy. Skutkiem tego typu interakcji może być zmniejszenie stężenia kwetiapiny w osoczu, mogące zaburzać skuteczność leczenia.

Jednoczesne zastosowanie kwetiapiny i fenytoiny (inny środek pobudzający enzymy mikrosomalne) powodowało znaczne zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. W przypadku pacjentów przyjmujących induktory enzymów wątrobowych, leczenie kwetiapiną można podjąć wyłącznie po wydaniu przez lekarza opinii, iż korzyści wynikające z zastosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko związane z zaprzestaniem stosowania leku pobudzającego enzymy wątrobowe. Istotne jest, by zmiany w podawaniu induktorów enzymów wątrobowych przeprowadzane były stopniowo, a leki te, w razie potrzeby, zastępowane były środkami nie wykazującymi właściwości pobudzających enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu) (patrz również punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie ulegała istotnym zmianom podczas równoczesnego stosowania z lekami przeciwdepresyjnymi: imipraminą (inhibitor CYP2D6) lub fluoksetyną (inhibitor CYP 3A4 i CYP 2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie ulegała istotnym zmianom podczas równoczesnego stosowania z lekami przeciwpyschotycznymi: rysperydonem lub haloperydolem. Stosowanie kwetiapiny w połączeniu z tiorydazyną skutkowało zwiększeniem klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie ulegała zmianom podczas równoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie ulegała zmianom podczas równoczesnego stosowania z kwetiapiną.

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie ulegała istotnym klinicznie zmianom podczas ich równoczesnego stosowania. Retrospektywne badanie dzieci i młodzieży, którzy otrzymali walproinian, kwetiapinę, lub obie substancje, odnotowano większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie skojarzonej w porównaniu do grup monoterapii.

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących interakcji kwetiapiny z produktami leczniczymi powszechnie stosowanymi w chorobach układu krążenia.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z produktami leczniczymi o potwierdzonym działaniu zaburzającym równowagę elektrolitową lub wydłużającym odstęp QT_c.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwetiapiny u kobiet w ciąży. Przeprowadzone do tej pory badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwości kwetiapiny, jednak nie przeprowadzono badań możliwego wpływu na rozwój oka płodu. Z tego powodu kwetiapina może być stosowana podczas ciąży wyłącznie w przypadku, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko. U noworodków narażonych na działanie leków przeciwpyschotycznych (w tym kwetiapiny) w

trzecim trymestrze ciąży występuje ryzyko pojawienia się działań niepożądanych w tym objawów pozapiramidowych i/lub odstawiennych, które mogą się różnić nasileniem i czasem trwania po porodzie. Odnotowano doniesienia o nadmiernym pobudzeniu, nadciśnieniu, niedociśnieniu tętniczym, drżeniu, senności, zaburzeniach oddechowych lub zaburzeniach karmienia. W konsekwencji należy uważnie monitorować stan noworodków.

Karmienie piersią

Z dostępnych danych wynika, iż kwetiapina przenika do mleka kobiecego, nie wiadomo jednak, w jakim stopniu. Należy zalecić pacjentkom karmiącym piersią unikanie karmienia podczas przyjmowania kwetiapiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Ponieważ działanie kwetiapiny związane jest głównie z funkcjonowaniem ośrodkowego układu nerwowego, stosowanie jej może wpływać na czynności wymagające uwagi. Z tego powodu należy zabronić pacjentom prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu do czasu określenia osobniczej wrażliwości wpływu produktu na powyższe czynności.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny należą: senność, zawroty głowy, suchość w ustach, niewielkie osłabienie, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne oraz niestrawność.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, podczas stosowania kwetiapiny mogą wystąpić: przyrost masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia oraz obrzęki obwodowe.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny zostały zestawione poniżej zgodnie z wytycznymi zalecanymi przez Radę Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (CIOMS III Working Group; 1995).

Częstości występowania działań niepożądanych zostały uszeregowane w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100, < 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000, < 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), oraz nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
<i>Bardzo często</i>	Obniżenie stężenia hemoglobiny ²³
<i>Często</i>	Leukopenia ²⁴ , Eozynofilia ²⁸ , Obniżenie ogólnej liczby neutrofili
<i>Niezbyt często</i>	Trombocytopenia, Małopłytkowość ¹⁴ , Niedokrwistość
<i>Rzadko</i>	Agranulocytoza ²⁹
<i>Nieznana</i>	Neutropenia ¹
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
<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 , Spadek całkowitego stężenia T4 ²⁵ , Spadek stężenia wolnego T4 ²⁵ , Spadek całkowitego stężenia T3 ²⁵ , Wzrost stężenia TSH ²⁵
<i>Niezbyt często</i>	Spadek stężenia wolnego T ₃ , Niedoczynność tarczycy ²²
<i>Bardzo rzadko</i>	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego

<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
<i>Bardzo często</i>	Podwyższone stężenie triglicerydów ^{11,31} , Podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) ^{12,31} , Obniżenie stężenia cholesterolu HDL ^{18,31} , Zwiększenie masy ciała ^{9,31}
<i>Często</i>	Zwiększenie łaknienia, Wzrost stężenia glukozy we krwi do poziomu 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 i zachowania samobójcze ²¹
<i>Rzadko</i>	<u>Somnambulizm i podobne zachowania, takie jak mówienie przez sen i zaburzenia odżywiania związane ze snem.</u>
<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 ^{1,13} , Dyzartria
<i>Niezbyt często</i>	Napady padaczki ¹ , Zespół niespokojnych nóg, Późne dyskinety ^{1,6}
<i>Zaburzenia serca</i>	
<i>Często</i>	Kołatanie serca ²⁴ , Tachykardia ⁴
<i>Niezbyt często</i>	Wydłużenie odstępu QT ^{1,3,19} , bradykardia ³²
<i>Zaburzenia oka</i>	
<i>Często</i>	Niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
<i>Często</i>	Niedociśnienie ortostatyczne ^{4,17}
<i>Rzadko</i>	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa ¹
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
<i>Często</i>	Zapalenie błony śluzowej nosa, Bezdech ²⁴
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
<i>Bardzo często</i>	Suchość w jamie 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>	Podwyższone stężenie aminotransferaz w surowicy krwi (AlAT, AspAT) ³ , Podwyższone stężenie GGTP ³
<i>Rzadko</i>	Żółtaczką ⁶ , Zapalenie wątroby ⁶
<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>	Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych

(rabdomioliza)	
<i>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</i>	
<i>Nieznana:</i>	Zespół odstawienia leku u noworodka (patrz punkt 4.6)
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
<i>Niezbyt często:</i>	Zaburzenia seksualne
<i>Rzadko</i>	Priapizm, mlekotok, obrzmienie 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, rozdrażnienie, Gorączka
<i>Rzadko</i>	Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , Hipotermia
<i>Wyniki badań</i>	
<i>Rzadko</i>	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej ¹⁵

¹ Patrz punkt 4.4.

² Senność może wystąpić zwykle w ciągu dwóch pierwszych tygodni podawania kwetiapiny i zazwyczaj ustępuje w dalszym etapie leczenia.

³ U niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę obserwowano bezobjawowe zwiększenie (od poziomu normalnego do trzykrotnie przekraczającego górną granicę normy) aktywności aminotransferaz (ALT, AST) w osoczu oraz aktywności GGTP. Parametry te zwykle powracały do prawidłowych wartości w trakcie dalszego leczenia.

⁴ Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych o działaniu blokującym receptory alfa 1- adrenergiczne, kwetiapina może często wywoływać niedociśnienie ortostatyczne z towarzyszącymi zawrotami głowy, tachykardią oraz, w niektórych przypadkach, omdleniami, szczególnie podczas początkowego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).

⁵ Odnotowano nieliczne przypadki nasilenia istniejącej uprzednio cukrzycy.

⁶ Dane dotyczące częstości działań niepożądanych pochodzą tylko z danych porejestacyjnych wynikających z zastosowania kwetiapiny w postaci tabletki 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 W oparciu o $>7\%$ zwiększenie masy ciała w porównaniu z danymi wyjściowymi. Występuje zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia.

¹⁰ Najczęściej występującymi objawami odstawiennymi obserwowanymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii, których celem była obserwacja objawów odstawiennych, były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszała się znacząco po tygodniu od zaprzestania leczenia.

¹¹ Stężenie trójglicerydów ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.

¹² Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie, wyniosła 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 raportowane w badaniach klinicznych niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.

¹⁶ Stężenia prolaktyny (pacjenci > 18 roku życia): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) mężczyźni; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) kobiety w dowolnym czasie.

¹⁷ Mogą prowadzić do upadków.

¹⁸ Cholesterol frakcji HDL: < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) mężczyźni; < 50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) kobiety w dowolnym czasie.

¹⁹ Odsetek pacjentów, u których występuje przesunięcie odstępu QTc < 450 milisekund do ≥ 450 milisekund ze wzrostem ≥ 30 milisekund. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych kwetiapiny, średnia zmiana i odsetek pacjentów, u których wystąpiło przesunięcie wartości do poziomu znamionnego klinicznie, są podobne dla kwetiapiny i placebo.

²⁰ Zmiana z > 132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l przynajmniej w jednym badaniu.

²¹ Donoszono o przypadkach myśli i zachowań samobójczych u pacjentów w trakcie leczenia kwetiapiną XR lub bezpośrednio po zakończeniu leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

²² Patrz punkt 5.1.

²³ U 11% pacjentów biorących udział we wszystkich, włączając otwarte, badaniach nad kwetiapiną, zaobserwowano przynajmniej jeden przypadek zmniejszenia stężenia hemoglobiny do ≤ 13 g/dl ($8,07$ mmol/l) u mężczyzn i ≤ 12 g/dl ($7,45$ mmol/l) u kobiet. U pacjentów tych, średni maksymalny spadek stężenia hemoglobiny w dowolnym czasie wynosił $1,50$ g/dl.

²⁴ Doniesieniom tym często towarzyszyły informacje o występowaniu tachykardii, zwrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego oraz (lub) współistniejącej choroby serca/układu oddechowego.

²⁵ W oparciu o zmiany stężenia od poziomu prawidłowego do poziomu istotnego klinicznie, niezależnie od czasu, we wszystkich badaniach. Wielkość zmian w stężeniu całkowitego T_4 , T_4 w postaci wolnej, całkowitego T_3 i T_3 w postaci wolnej zdefiniowano jako spadek $< 0,8 \times$ dolna granica normy (pmol/l) oraz dla TSH jako wzrost > 5 mIU/l w dowolnym czasie.

²⁶ W oparciu o zwiększoną częstość występowania wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

²⁷ W oparciu o zmiany stężenia od poziomu prawidłowego do poziomu istotnego klinicznie, niezależnie od czasu, we wszystkich badaniach. Wielkość zmian w liczbie białych krwinek (WBC) zdefiniowano jako spadek $\leq 3 \times 10^9/l$ w dowolnym czasie.

²⁸ W oparciu o zmiany stężenia od poziomu prawidłowego do poziomu istotnego klinicznie, niezależnie od czasu, we wszystkich badaniach. Wielkość zmian w liczbie eozynofili zdefiniowano jako wzrost $> 1 \times 10^9/l$ w dowolnym czasie.

²⁹ Spadek liczby neutrofilów z poziomu wyjściowego $\geq 1,5 \times 10^9/l$ do wartości $< 1,5 \times 10^9/l$ w dowolnym czasie w trakcie trwania leczenia.

³⁰ W oparciu o zgłoszenia działań niepożądanych w postaci zespołu metabolicznego we wszystkich badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny.

³¹ U niektórych pacjentów zaobserwowano w badaniach klinicznych pogorszenie więcej niż jednego spośród takich czynników metabolicznych jak zwiększenie masy ciała, stężenie glukozy we krwi oraz stężenie lipidów (patrz punkt 4.4).

³² Może wystąpić w trakcie lub na początku rozpoczęcia leczenia i być związane z niedociśnieniem i / lub omdleniem. Częstotliwość na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych obserwowanych bradykardii i pokrewnych wydarzeń we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.

Podczas stosowania leków neuroleptycznych odnotowano przypadki wystąpienia wydłużenia odstępu QT, arytmii komorowej, nagłej niewyjaśnionej śmierci, zatrzymania akcji serca oraz „torsade de pointes”. Wymienione działania niepożądane są uważane za charakterystyczne dla tej grupy leków.

Dzieci i młodzież (10 - 17 lat)

W przypadku dzieci i młodzieży należy rozważyć możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które zostały opisane powyżej dla pacjentów dorosłych. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych, które u dzieci i młodzieży (10 - 17 lat) mogą wystąpić ze zwiększoną częstością niż u pacjentów dorosłych lub które nie zostały zidentyfikowane w przypadku osób dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($>1/10$), często ($>1/100$, $<1/10$), niezbyt często ($>1/1000$, $<1/100$), rzadko ($>1/10,000$, $<1/1000$) i bardzo rzadko ($<1/10,000$), oraz nieznaną (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często:

Zwiększone łaknienie

Badania diagnostyczne

Bardzo często:

Wzrost poziomu prolaktyny¹, zwiększone ciśnienie krwi²

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często:

Objawy pozapiramidowe³

1. Stężenie prolaktyny (pacjenci < 18 lat): >20 ug/l (>869,56 pmol/l) mężczyźni; >26 ug/l (>1130,428 pmol/l) kobiety w dowolnym czasie. Mniej niż 1% pacjentów miało zwiększone stężenie prolaktyny >100 ug/l.
2. W oparciu o zmiany powyżej klinicznie znaczących wartości progowych (na podstawie kryteriów stosowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia) lub zwiększenie >20mmHg dla skurczowego lub >10 mmHg dla rozkurczowego ciśnienia krwi w dowolnym momencie w czasie trwania 2 ostrych (3-6 tygodni) badań klinicznych kontrolowanych placebo przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży.
3. Patrz punkt 5.1
4. Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u pacjentów dorosłych, jednak drażliwość u dzieci i młodzieży może wynikać z innych uwarunkowań klinicznych niż u dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Odnotowywane objawy i dolegliwości były na ogół skutkiem nasilenia znanego działania farmakologicznego substancji, np. senność i uspokojenie, tachykardia oraz zmniejszone ciśnienie.

W badaniach klinicznych odnotowano zgon pacjenta po ostrym przedawkowaniu samej kwetiapiny w dawce 13,6 g, natomiast w badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano zgon już po zażyciu dawki 6 g samej kwetiapiny. Obserwowano jednak przypadki przeżycia po ostrych przedawkowaniach kwetiapiny w dawkach do 30 g. Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano bardzo rzadkie przypadki przedawkowania samej kwetiapiny powodujące śmierć lub śpiączkę.

Ponadto, zgłoszono następujące objawy po przedawkowaniu kwetiapiny stosowanej w monoterapii: wydłużenie odstępu QT, napady padaczki, stany padaczkowe, rabdomioliza, zapaść oddechowa, zatrzymanie moczu, splątanie, majaczenie i (lub) pobudzenie.

Pacjenci z uprzednio istniejącą ciężką chorobą układu krążenia mogą być zagrożeni zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów przedawkowania (patrz punkt 4.4).

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje specyficzne antidotum dla kwetiapiny. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów przedawkowania należy uwzględnić możliwość leczenia wieloma środkami. Zalecane jest leczenie pacjenta na oddziale intensywnej terapii z udrożnieniem i utrzymaniem drożności dróg oddechowych, zapewnieniem odpowiedniej tlenoterapii i wentylacji, monitorowaniem i podtrzymywaniem czynności układu krążenia. Ponieważ nie przeprowadzono badań dotyczących zapobiegania wchłaniania kwetiapiny po przedawkowaniu, należy rozważyć przeprowadzenie płukania żołądka – może być wskazane w przypadku ciężkich zatruc najlepiej w ciągu godziny od zażycia leku. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadkach przedawkowania kwetiapiny oporne niedociśnienie tętnicze należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak dożylnie podawanie płynów i (lub) środków sympatykomimetycznych. Należy unikać podawania adrenaliny i dopaminy, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie w ustalaniu wywołanej kwetiapiną blokady alfa.

Pacjent powinien pozostać pod ścisłą opieką lekarską aż do powrotu do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne.
kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania

Kwetiapina należy do grupy atypowych leków przeciwpsychotycznych.

Kwetiapina i jej aktywny metabolit występujący w osoczu- nor-kwetiapina, wykazują powinowactwo do wielu receptorów wiążących neuroprzekazniki. Kwetiapina i nor-kwetiapina charakteryzują się powinowactwem do mózgowych receptorów serotoninowych 5HT₂ oraz dopaminowych D₁ i D₂. Uważa się, że antagonizm receptorów oraz większa selektywność w stosunku do receptora serotoninowego 5HT₂ w porównaniu do D₂ stanowią składowe mechanizmu odpowiedzialnego za klinicznie właściwości przeciwpsychotyczne kwetiapiny oraz niewielką częstość występowania objawów pozapiramidowych podczas jej stosowania. Ponadto, nor-kwetiapina wykazuje duże powinowactwo w stosunku do transportera norepinefryny. Kwetiapina i nor-kwetiapina charakteryzują się także dużym powinowactwem wobec receptorów histaminergicznych oraz α_1 -adrenergicznych, a także mniejszym powinowactwem w stosunku do receptorów α_2 -adrenergicznych oraz serotoninowych 5HT_{1A}. Powinowactwo leku wobec receptorów cholinergicznych muskarynowych oraz receptorów benzodiazepinowych jest nieznaczne.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazywała aktywność w badaniach dotyczących działania przeciwpsychotycznego, takich jak test warunkowego unikania odpowiedzi. Przejawia również właściwości blokujące działanie agonistów dopaminy, co stwierdzono w badaniach behawioralnych oraz elektrofizjologicznych. Powoduje także zwiększenie stężenia metabolitów dopaminy, co stanowi wskaźnik neurochemiczny zablokowania receptora D₂.

W badaniach przedklinicznych dotyczących przewidywania częstości występowania objawów pozapiramidowych, kwetiapina wykazywała właściwości odmienne niż inne leki przeciwpsychotyczne i charakteryzowała się atypowym profilem działania. Długotrwałe stosowanie kwetiapiny nie powoduje nadwrażliwości receptorów dopaminowych D₂. Stosowana w dawkach terapeutycznych blokująca receptor dopaminowy D₂ wywołuje jedynie nieznaczną katalepsję. Kwetiapina, po długotrwałym stosowaniu, wykazuje selektywność w stosunku do układu limbicznego wywołując blokadę depolaryzacji neuronów mezo limbicznych, nie zaś neuronów substancji czarnej prążkowie zawierających dopaminę. U małp z rodzaju *Cebus* wrażliwych na haloperydol lub którym nigdy nie podawano kwetiapiny odnotowano nieznaczne zaburzenia dystoniczne po ostrym i długotrwałym podawaniu kwetiapiny (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

W trzech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, przeprowadzonych u pacjentów ze schizofrenią, z zastosowaniem zmiennych dawek kwetiapiny, nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami przyjmującymi kwetiapinę bądź placebo, dotyczących częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego zastosowania leków antycholinergicznych. Badanie kontrolowane placebo oceniające wpływ stosowania stałych dawek kwetiapiny (w zakresie 75-750 mg/dobę) nie wykazało różnic dotyczących częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego zastosowania leków antycholinergicznych. Długotrwała skuteczność kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu, stosowanej w zapobieganiu nawrotów schizofrenii, nie została zweryfikowana w badaniach klinicznych z zastosowaniem ślepej próby. W badaniach otwartych przeprowadzonych u pacjentów ze schizofrenią, kwetiapina skutecznie podtrzymywała poprawę stanu klinicznego podczas kontynuacji leczenia u pacjentów

reagujących na leczenie w początkowej fazie terapii, co wskazuje na skuteczność leczenia w dłuższym okresie czasu.

Choroba dwubiegunowa

W czterech badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w dawkach do 800 mg/dobę w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych, zarówno w monoterapii (dwa badania), jak i w połączeniu z litem lub solą semisodową kwasu walproinowego, nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami przyjmującymi placebo bądź kwetiapinę, dotyczących częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego zastosowania leków antycholinergicznym.

W przypadku leczenia umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych, kwetiapina wykazywała większą skuteczność niż placebo w zakresie łagodzenia objawów manii w okresie 3 i 12 tygodni, w 2 badaniach dotyczących monoterapii. Nie ma danych dotyczących długotrwałej skuteczności kwetiapiny w zakresie zapobiegania następującym po sobie epizodom manii i depresji. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z solą semisodową kwasu walproinowego lub solami litu w leczeniu ostrych, umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii w okresie 3 i 6 tygodni są ograniczone. Niemniej jednak, tego rodzaju leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Dane wykazywały efekt addycyjny 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 mieściła się w zakresie 400 do 800 mg/dobę.

W czterech badaniach klinicznych, obejmujących okres 8 tygodni, przeprowadzonych u pacjentów z objawami depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I i II, leczenie kwetiapiną o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg było znamienne korzystniejsze niż stosowanie placebo, w kontekście znaczących klinicznie parametrów oceny: średniej poprawy wg skali MADRS oraz odpowiedzi zdefiniowanej jako przynajmniej 50% poprawy całkowitego wyniku w skali MADRS, w porównaniu do wartości początkowej. Nie stwierdzono różnic dotyczących stopnia odpowiedzi pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących kwetiapinę o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg.

Podczas kontynuacji dwóch z powyższych badań wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów odpowiadających na kwetiapinę o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 lub 600 mg, było skuteczniejsze, w porównaniu ze stosowaniem placebo, w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z lekami normotymicznymi, oceniających skuteczność w przeciwdziałaniu nawrotom u pacjentów z epizodami depresji, manii, lub mieszanymi, uzyskano korzystniejszy efekt w kontekście wydłużenia czasu do nawrotu zaburzeń nastroju (epizodu depresji, manii lub mieszanego) w przypadku podawania obu leków w skojarzeniu, niż podczas monoterapii lekami normotymicznymi. Kwetiapinę podawano 2 razy na dobę w łącznej dawce 400-800 mg na dobę w leczeniu skojarzonym z solami litu lub kwasu walproinowego.

W długotrwałym (trwającym do 2 lat) badaniu klinicznym oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub objawami mieszanymi w przebiegu choroby dwubiegunowej I typu, kwetiapina wykazywała większą skuteczność niż placebo w zakresie wydłużenia czasu do wystąpienia jakiegokolwiek epizodu zaburzenia nastroju (depresji, manii lub mieszanego). Liczba pacjentów z epizodami zaburzeń nastroju wynosiła

91 (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, 208 (51,5%) w grupie placebo oraz 95 (26,1%) w grupie przyjmującej sole litu. U pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie kwetiapiną, porównanie ciągłego leczenia kwetiapiną z wynikami leczenia po zmianie leku na sole litu nie wykazało wydłużenia czasu do nawrotu zaburzeń nastroju.

W badaniach klinicznych wykazano, że kwetiapina jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii w przypadku podawania dwa razy na dobę, chociaż okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Obserwacje te potwierdzają również wyniki badań z zastosowaniem pozytronowej tomografii emisyjnej (PET), które wykazały związanie się kwetiapiny z receptorami 5HT₂ i D₂, utrzymujące się do 12 godzin od podania preparatu. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa dawek większych niż 800 mg/dobę.

Bezpieczeństwo kliniczne

W badaniach klinicznych z zastosowaniem placebo, dotyczących krótkotrwałego leczenia pacjentów ze schizofrenią lub epizodem manii w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość objawów pozapiramidowych w przypadku stosowania kwetiapiny 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). Większe odsetki pacjentów z objawami pozapiramidowymi obserwowano w grupie przyjmującej kwetiapinę, w porównaniu z grupą placebo, w badaniach klinicznych oceniających krótkotrwałe leczenie MDD (ciężkie zaburzenie depresyjne) oraz depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem placebo, dotyczących krótkotrwałego leczenia kwetiapiną pacjentów z epizodem depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę wynosiła 8,9% w porównaniu z 3,8% dla placebo. W obejmujących krótki okres czasu badaniach z zastosowaniem placebo, oceniających stosowanie leku w monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z ciężkim zaburzeniem depresyjnym, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu oraz 2,3% w grupie placebo. Zarówno w badaniach dotyczących depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej, jak i MDD, częstość poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zespołu pozapiramidowego, drżeń, dyskinez, dystonii, niepokoju, samowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychomotorycznej i sztywności mięśni) nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkotrwałych badaniach (obejmujących okres od 3 do 8 tygodni) z zastosowaniem placebo, dotyczących stosowania preparatu w stałej dawce (50 mg/dobę- 800 mg/dobę), średni przyrost masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną wynosił od 0,8 kg dla dawki 50 mg/dobę do 1,4 kg dla dawki 600 mg/dobę (przy mniejszym przyroście dla dawki 800 mg/dobę), w porównaniu z 0,2 kg u pacjentów przyjmujących placebo. Odsetek pacjentów leczonych kwetiapiną, u których odnotowano przyrost masy ciała >7%, wynosił od 5,3% dla dawki 50 mg/dobę do 15,5% dla dawki 400 mg/dobę (przy mniejszym odsetku dla dawek 600 i 800 mg/dobę), w porównaniu z 3,7% dla pacjentów z grupy placebo.

Badania oceniające prewencyjne stosowanie leku w dłuższym okresie czasu obejmowało okres otwarty (od 4 do 36 tygodni), podczas którego pacjentów leczono kwetiapiną, a następnie okres wycofania leku u części pacjentów, w którym pacjentów przydzielono losowo do grup przyjmujących kwetiapinę lub placebo. W przypadku pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej kwetiapinę, średni przyrost masy ciała w okresie otwartym wynosił 2,56 kg, a w 48 tygodniu okresu badania randomizowanego-3,22 kg, w porównaniu z momentem przystąpienia do badania otwartego. W przypadku pacjentów przydzielonych do grupy placebo, średni przyrost masy ciała w okresie otwartym wynosił 2,39 kg, a w 48 tygodniu okresu badania randomizowanego- 0,89 kg, w porównaniu z momentem przystąpienia do badania otwartego.

W badaniu klinicznym z zastosowaniem placebo u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją, częstość działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego mózgu na 100 pacjentolat w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną nie była większa niż w grupie otrzymującej placebo.

We wszystkich badaniach klinicznych kontrolowanych placebo obejmujących krótki okres czasu, oceniających zastosowanie kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, odsetek pacjentów z co najmniej jednokrotnym wystąpieniem liczby neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosił 1,9% w przypadku stosowania kwetiapiny i 1,3% w przypadku stosowania placebo. Występowanie zmian liczby neutrofilów do $>0,5 - <1,0 \times 10^9/l$ było takie samo (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną i przyjmujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (z zastosowaniem placebo, otwartych, z czynną substancją porównawczą; u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$) odsetek pacjentów przyjmujących kwetiapinę z co najmniej jednokrotnym wystąpieniem liczby neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosił 2,9%, a w przypadku liczby neutrofilów $< 0,5 \times 10^9/l$ – 0,21%.

Leczenie kwetiapiną było związane z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy we krwi. Częstość występowania zmian w stężeniu TSH wynosiła 3,22% u pacjentów przyjmujących kwetiapinę oraz 2,7% w grupie placebo. W przeprowadzonych badaniach, częstość występowania zmian w obu kierunkach o potencjalnym znaczeniu klinicznym, dotyczących T_3 lub T_4 i TSH była niewielka, a obserwowane zmiany stężenia hormonów tarczycy nie były związane z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy. Zmniejszenie stężenia całkowitego i wolnego T_4 było najsilniejsze w pierwszych 6 tygodniach leczenia kwetiapiną, nie odnotowano dalszego zmniejszenia podczas długotrwałego leczenia. W prawie 2/3 przypadków, przerwanie leczenia kwetiapiną było związane z powrotem stężenia całkowitego i wolnego T_4 do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma/zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym oceniającym działanie wywołujące zaćmę, porównującym kwetiapinę (200-800 mg/dobę) z risperidonem (2-8 mg) u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewki w grupie przyjmującej kwetiapinę nie był większy (4%) niż w grupie przyjmującej risperidon (10%) u pacjentów z ekspozycją na lek >21 miesięcy.

Dzieci i młodzież (10-17 lat)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny oceniano w 3-tygodniowym badaniu klinicznym z zastosowaniem placebo, dotyczącym leczenia epizodów manii (284 pacjentów z USA w wieku 10-17 lat). Ok. 45% pacjentów charakteryzowało się dodatkowo zdiagnozowanym ADHD. Ponadto wykonano 6-tygodniowe badanie z zastosowaniem placebo dotyczące leczenia schizofrenii (222 pacjentów w wieku 13-17 lat). Z obu badań wykluczono pacjentów, u których stwierdzono brak odpowiedzi na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczynano od podawania dawki 50 mg/dobę, która była zwiększana w 2 dni do 100 mg/dobę. Następnie dawkę dostosowywano do uzyskania stężenia docelowego (mania 400-600 mg/dobę, schizofrenia 400-800 mg/dobę) w odstępach co 100 mg/dobę, przy podawaniu leku 2 lub 3 razy na dobę.

W badaniu dotyczącym leczenia epizodów manii, średnia zmiana najmniejszych kwadratów dotycząca liczby punktów w skali YMRS (skala manii wg Younga), w porównaniu z momentem rozpoczęcia badania (substancja czynna minus placebo), wynosiła -5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę. Odsetek

pacjentów odpowiadających na leczenie (poprawa YMRS $\geq 50\%$) wynosił 64% dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę, 58% dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę oraz 37% w grupie placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii, średnia zmiana najmniejszych kwadratów dotycząca liczby punktów w skali PANSS (skala objawów pozytywnych i negatywnych), w porównaniu z momentem rozpoczęcia badania (substancja czynna minus placebo), wynosiła -8,16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg/dobę. Stosowanie kwetiapiny w małej dawce (400 mg/dobę) ani w dużej dawce (800 mg/dobę) nie było związane z większym odsetkiem pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie (zdefiniowaną jako $\geq 30\%$ zmniejszenie łącznej liczby punktów w skali PANSS w porównaniu z momentem rozpoczęcia badania), niż podawanie placebo. Zarówno w przypadku manii, jak i schizofrenii, stosowanie większych dawek powodowało zmniejszenie liczby pacjentów odpowiadających na leczenie.

Nie ma dostępnych danych dotyczących podtrzymywania działania leku lub zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

W 26-tygodniowym, otwartym badaniu (n=380 pacjentów), stanowiącym przedłużenie badań dotyczących stosowania pełnej dawki kwetiapiny (400-800 mg/dobę), uzyskano dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa. U dzieci i młodzieży stwierdzono zwiększone ciśnienie krwi oraz wzrost częstości występowania wzmożonego łaknienia, objawów pozapiramidowych oraz zwiększonego stężenia prolaktyny w osoczu, w porównaniu z dorosłymi pacjentami (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W badaniu z zastosowaniem placebo, oceniającym krótkotrwałe podawanie preparatu w monoterapii u młodzieży (13-17 lat) ze schizofrenią, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% dla kwetiapiny i 5,3% dla placebo, natomiast częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, drżeń, zaburzeń pozapiramidowych, hipokinezji, niepokoju, nadaktywności psychomotorycznej, sztywności mięśni, dyskinezji) nie przekraczała 4,1% w żadnej grupie badanej. W badaniu z zastosowaniem placebo, oceniającym krótkotrwałe podawanie preparatu w monoterapii u dzieci i młodzieży (10-17 lat) z epizodami manii w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 3,6% w grupie przyjmującej kwetiapinę oraz 1,1% w grupie placebo. W długoterminowym badaniu otwartym, przeprowadzonym u pacjentów ze schizofrenią lub manią w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość występowania wymagających interwencji objawów pozapiramidowych wynosiła 10%.

Wzrost masy ciała

W badaniach oceniających krótkotrwałe podawanie preparatu u pacjentów pediatrycznych (10-17 lat), u 17% pacjentów leczonych kwetiapiną i 2,5% pacjentów przyjmujących placebo odnotowano wzrost masy ciała o $>7\%$. Po uwzględnieniu prawidłowego wzrostu w dłuższym okresie czasu, zwiększenie wskaźnika masy ciała (BMI) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego, w porównaniu z wartością początkową, uznano za zmianę klinicznie istotną. Kryterium to zostało spełnione przez 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u pacjentów pediatrycznych ze schizofrenią łączna częstość przypadków związanych z samobójstwem wynosiła 1,4% (2/147) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) dla placebo u pacjentów poniżej 18. roku życia. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u pacjentów pediatrycznych z chorobą dwubiegunową łączna częstość przypadków związanych z samobójstwem wynosiła 1% (2/193) dla kwetiapiny i 0% (0/90) dla placebo u pacjentów poniżej 18. roku życia.

Niedoczynność tarczycy

Leczeniu kwetiapiną towarzyszyło niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy, szczególnie całkowitej i wolnej tyroksyny (T4). Zmiany te były największe w ciągu pierwszych 2-4 tygodni leczenia i nie pogłębiały się podczas dalszego, długoterminowego stosowania. W prawie wszystkich przypadkach przerwanie stosowania kwetiapiny związane było z powrotem stężenia całkowitej i wolnej tyroksyny do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia. Niewielkie zmniejszenie stężenia całkowitej trójiodotyroniny (T3) i rewers trójiodotyroniny (rT3) odnotowywano jedynie podczas stosowania dużych dawek. Stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (TBG) pozostawały niezmienione, nie obserwowano również zwrotnego zwiększenia stężenia tyreotropiny (TSH). Brak przesłanek, że kwetiapina powoduje klinicznie istotną niedoczynność tarczycy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i metabolizowana w dużym stopniu. Przyjmowanie z pożywieniem nie ma znaczącego wpływu na dostępność biologiczną kwetiapiny. Maksymalne stężenie molowe czynnego metabolitu norkwetiapiny w stanie stacjonarnym wynosi 35% wartości uzyskiwanej dla kwetiapiny. Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa w zakresie zalecanych dawek.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest metabolizowana głównie w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, poniżej 5% substancji macierzystej jest wydalana z moczem lub kałem w postaci niezmienionej.

Badania *in vitro* wykazały, iż CYP3A4 jest najważniejszym enzymem cytochromu P450 odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny. Powstawanie i eliminacja norkwetiapiny przebiega głównie za pośrednictwem CYP3A4.

Około 73% radioaktywności jest wydalana z moczem, a 21% z kałem.

Ustalono, iż kwetiapina i niektóre jej metabolity (w tym N-dealkilokwetiapina) są *in vitro* słabymi inhibitorami enzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 ludzkiego cytochromu P450. Hamowanie aktywności CYP *in vitro* obserwowano wyłącznie po zastosowaniu stężeń 5-50 razy większych niż obserwowane u ludzi przy zastosowaniu dawek w zakresie 300-800 mg/dobę. Powyższe wyniki badań *in vitro* wskazują, iż istnieje niewielkie prawdopodobieństwo istotnego klinicznie zahamowania związanego z cytochromem P450 metabolizmu danej substancji po jednoczesnym jej zastosowaniu z kwetiapiną. Z badań na zwierzętach wynika, iż kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. Jednakże w badaniach dotyczących specyficznych interakcji u pacjentów z psychozami nie odnotowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po zastosowaniu kwetiapiny.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosi

odpowiednio około 7 i 12 godzin.

Średnia frakcja molowa dawki wolnej kwetiapiny i aktywnego metabolitu występującego w ludzkim osoczu – norkwetiapiny, jest wydalana z moczem w <5%.

Płeć

Nie ma różnic w kinetyce kwetiapiny u kobiet i mężczyzn.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z upośledzoną czynnością nerek

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.

Pacjenci z upośledzoną czynnością wątroby

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

Dzieci i młodzież (10 do 17 lat)

Dane farmakokinetyczne uzyskano po pobraniu próbek od 9 dzieci w wieku 10-12 lat i 12 pacjentów w okresie dojrzewania, w stanie stacjonarnym, leczonych kwetiapiną w dawce 400 mg podawanej 2 razy na dobę. W stanie stacjonarnym, znormalizowane względem dawki stężenia osoczowe związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (10 do 17 lat), były zwykle podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów, natomiast C_{max} u dzieci osiągała skrajnie wysokie wartości z zakresu obserwowanego u dorosłych. AUC i C_{max} aktywnego metabolitu- norkwetiapiny, były wyższe o odpowiednio ok. 62% i 49% u dzieci (10-12 lat) oraz 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat), w porównaniu z dorosłymi pacjentami.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie wykazano genotoksyczności kwetiapiny w szeregu badań *in vitro* i *in vivo*. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych przy zastosowaniu klinicznie znaczącego narażenia obserwowano poniżej wymienione nieprawidłowości, których występowanie nie zostało dotychczas potwierdzone w długoterminowych badaniach klinicznych.

Obserwowano odkładanie się barwnika w gruczole tarczowym u szczurów; przerost komórek pęcherzykowych tarczycy, zmniejszone stężenie T3 w osoczu, zmniejszone stężenie hemoglobiny oraz zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek u małp makaków; zmętnienie soczewki i zaćmę u psów. (Zaćma/zmętnienie soczewki- patrz punkt 5.1).

Z uwagi na powyższe wyniki badań, należy rozważyć korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną wobec możliwego ryzyka dotyczącego bezpieczeństwa pacjenta.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Wodorofosforan wapnia dwuwodny
Laktoza jednowodna
Powidon K-25
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Otoczka:
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Laktoza jednowodna
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe, nieprzezroczyste blistry PVC/PE/ACLAR-Aluminium lub białe, nieprzezroczyste blistry PVC/PVDC/Aluminium.

Opakowania po 1, 10, 20, 30, 50, 60, 90 i 100 (5 x 20) tabletek powlekanych. Opakowania szpitalne: 50, 120, 180 i 240 tabletek powlekanych.

Butelki HDPE z białymi, zabezpieczonymi przed otwarciem przez dzieci zatyczkami polipropylenowymi, z przyklejoną termicznie warstwą izolacyjną:
Wszystkie dawki dostępne są w opakowaniach po 100 i 250 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

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

Pozwolenie nr 15248

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

2009.03.25

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2012-10-23