

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quentapil, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 100 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 28,00 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Okrągła, obustronnie wypukła, żółta tabletka o średnicy 9,1 mm, z rowkiem ułatwiającym dzielenie po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Quentapil jest wskazany w:

- leczeniu schizofrenii,
- 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 u pacjentów z epizodami maniakalnymi lub depresyjnymi odpowiadającymi na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla każdego wskazania obowiązują różne schematy dawkowania. Dlatego wymagane jest, aby pacjent otrzymał dokładną informację o właściwym dawkowaniu w jego chorobie.

Quentapil można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Dorośli

Leczenie schizofrenii

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

Począwszy od 4. dnia dawkę należy zwiększać do skutecznej dawki wynoszącej zazwyczaj 300 do 450 mg/dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u danego pacjenta, dawkę można dostosować w zakresie 150 do 750 mg/dobę.

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

Lek Quentapil należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi 100 mg (dzień 1.), 200 mg (dzień 2.), 300 mg (dzień 3.) i 400 mg (dzień 4.). Dalsze zwiększanie dawki do maksymalnie 800 mg/dobę w 6. dniu terapii należy przeprowadzać, zwiększając dawkowanie o nie więcej niż 200 mg/dobę.

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u danego pacjenta, dawkę można dostosować w zakresie 200 do 800 mg/dobę. Skuteczna dawka zazwyczaj mieści się w zakresie 400 do 800 mg/dobę.

Leczenie epizodów depresyjnych związanych z chorobą dwubiegunową

Quentapil powinien być stosowany raz na dobę, na noc. Przez pierwsze cztery dni leczenia dobowe dawki wynoszą odpowiednio 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.), 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobową to 300 mg. W badaniach klinicznych nie wykazano dodatkowych korzyści związanych ze zwiększeniem dawki dobowej do 600 mg w porównaniu z grupą zażywającą 300 mg (patrz punkt 5.1). Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści z zażywania dawki dobowej 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarza doświadczonego w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Badania kliniczne wykazały, że u niektórych pacjentów może być rozważone zmniejszenie dawki dobowej do 200 mg z powodu złej tolerancji leku.

Zapobieganie nawrotom w chorobie dwubiegunowej

W zapobieganiu nawrotom epizodów mieszanych, manii lub depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej, pacjenci, u których opanowano po zastosowaniu kwetiapiny objawy choroby dwubiegunowej w ostrej fazie, powinni kontynuować przyjmowanie leku w tej samej dawce. Dawkę kwetiapiny należy ustalić indywidualnie, w zakresie od 300 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. Ważne jest stosowanie najmniejszej dawki wystarczającej do opanowania objawów choroby.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie leczenia. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji danego pacjenta, może być potrzebne wolniejsze zwiększanie dawki i mniejsza, niż u młodszych pacjentów, dobową dawkę terapeutyczną. U pacjentów w podeszłym wieku średni osoczowy klirens kwetiapiny był mniejszy o 30–50% w porównaniu z młodszymi pacjentami.

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

Dzieci i młodzież

Quentapil nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej lat 18 ze względu na brak danych, które uzasadniałyby stosowanie go u pacjentów w tym wieku. Dostępne dane pochodzące z badań kontrolowanych placebo przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, dlatego należy ją stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami wątroby, szczególnie w początkowym okresie podawania. Zaleca się, aby pacjenci ze znaną niewydolnością wątroby rozpoczynali leczenie od dawki 25 mg/dobę. Dawkę należy zwiększać, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u danego pacjenta, codziennie o 25 do 50 mg/dobę, aż do osiągnięcia skutecznej dawki terapeutycznej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Quentapil jest stosowany w kilku wskazaniach, dlatego jego profil bezpieczeństwa określa się z uwzględnieniem rozpoznania i dawkowania ustalonego indywidualnie dla każdego pacjenta.

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

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej lat 18 ze względu na brak danych, które uzasadniałyby stosowanie jej u pacjentów w tym wieku. Wyniki badań klinicznych wykazały istnienie pewnych różnic w stosunku do profilu bezpieczeństwa określonego dla dorosłych (patrz punkt 4.8) - pewne zdarzenia niepożądane występują u dzieci i młodzieży częściej niż u dorosłych (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, objawy pozapiramidowe); zidentyfikowano również jedno zdarzenie niepożądane (zwiększenie ciśnienia tętniczego), którego nie obserwowano wcześniej w badaniach prowadzonych u dorosłych pacjentów. U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany dotyczące wyników badań czynnościowych tarczycy.

Ponadto nie zbadano odległego (przekraczającego 26 tygodni) wpływu, jakie leczenie kwetiapiną wywiera na wzrost i dojrzewanie. Nieznany jest odległy wpływ na rozwój behawioralny oraz rozwój procesów poznawczych.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, w których uczestniczyły dzieci i młodzież leczeni kwetiapiną, stosowanie kwetiapiny związane było z większą niż w grupie placebo częstością występowania objawów pozapiramidowych u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii i pobudzenia maniakalnego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (patrz punkt 4.8).

Samobójstwo/myśli samobójcze i nasilenie objawów klinicznych

Depresja w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się aż do osiągnięcia wyraźnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych kilku lub więcej tygodni leczenia, należy uważnie monitorować pacjentów aż do wystąpienia poprawy. Szerokie doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może być większe we wczesnych stadiach zdrowienia.

Ponadto lekarze powinni uwzględnić możliwe ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem po nagłym przerwaniu leczenia kwetiapiną, z powodu czynników ryzyka występujących w leczonej chorobie. Inne choroby psychiczne, w których przepisywana jest kwetiapina mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem. Poza tym te choroby mogą występować jednocześnie z dużym epizodem depresji. Dlatego te same środki ostrożności stosowane podczas leczenia pacjentów z

dużym epizodem depresji powinny być stosowane podczas leczenia pacjentów z innymi chorobami psychicznymi.

Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub u których przed rozpoczęciem leczenia występowały wyobrażenia samobójcze o znacznym nasileniu, są bardziej narażeni na wystąpienie myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni być uważnie monitorowani w czasie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych z użyciem leków przeciwdepresyjnych u dorosłych z chorobami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych w grupie przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z placebo u pacjentów poniżej 25 roku życia.

Ścisły nadzór nad pacjentami, zwłaszcza wysokiego ryzyka, powinien towarzyszyć terapii, w szczególności we wczesnej fazie leczenia i po zmianie dawkowania. Pacjenci (i ich opiekunowie) powinni zostać uświadomieni o konieczności monitorowania nasilenia objawów klinicznych, zachowań lub myśli samobójczych i nienaturalnych zmian zachowania i natychmiastowego kontaktu z lekarzem w przypadku ich wystąpienia.

W krótkookresowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z dużymi epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem u młodych dorosłych pacjentów (poniżej 25 roku życia) leczonych kwetiapiną w porównaniu z placebo (odpowiednio 3,0% vs. 0%).

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów ze stwierdzoną chorobą serca i naczyń, chorobą układu naczyniowego mózgu oraz w innych stanach predysponujących do hipotensji. Kwetiapina może powodować ortostatyczne spadki ciśnienia, szczególnie w początkowym okresie dostosowywania dawki, dlatego w takim przypadku należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wydłużenie okresów stopniowania podczas zwiększania dawki. Należy rozważyć wolniejsze tempo zwiększania dawki u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową.

Napady padaczkowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy w częstości napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną i otrzymujących placebo. Brak jest danych dotyczących częstości występowania drgawek u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zalecana jest ostrożność podczas leczenia pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo przeprowadzonych u dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny związane było z większą niż w grupie placebo częstością występowania objawów pozapiramidowych u pacjentów leczonych z powodu epizodów dużej depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (patrz punkt 4.8 oraz 5.1).

Stosowanie kwetiapiny jest związane z rozwojem akatyzji, charakteryzującej się odczuwanym jako dolegliwość i cierpienie niepokojem i potrzebą ruchu z często towarzyszącą niemożnością stania lub siedzenia bez ruchu. Najczęściej występuje w pierwszych tygodniach leczenia. U pacjentów, u których pojawiły się te objawy, zwiększanie dawki może być niekorzystne.

Dyskinezy późne

W razie stwierdzenia objawów dyskinez późnych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie kwetiapiny. Objawy dyskinez późnych mogą się zaostrzyć lub nawet pojawić po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną jest związane z sennością i objawami związanymi, takimi jak nadmierne uspokojenie (patrz pkt. 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z depresją dwubiegunową, początek występował zazwyczaj w czasie 3 pierwszych dni leczenia i był przeważnie o nasileniu lekkim do średniego. Pacjenci z depresją dwubiegunową, u których występuje senność o ciężkim nasileniu mogą wymagać częstszego kontaktu w ciągu co najmniej 2 tygodni od początku wystąpienia senności lub aż do osiągnięcia poprawy objawów i może być konieczne rozważenie przerwania leczenia.

Leczenie kwetiapiną ma związek z niedociśnieniem ortostatycznym i związanymi zawrotami głowy (patrz sekcja 4.8), które tak jak senność, zazwyczaj pojawiają się w początkowym okresie zwiększania dawki. Może to zwiększać występowanie przypadkowych urazów (upadki), szczególnie u osób w podeszłym wieku. Dlatego pacjentom należy zalecić ostrożność, aż poznają oni możliwe skutki działania leku.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

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

Ostra neutropenia

W badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę, rzadko występowała ostra neutropenia (liczba granulocytów obojętnochłonnych poniżej $0,5 \times 10^9/l$). Większość takich przypadków stwierdzano w okresie pierwszych kilku miesięcy leczenia kwetiapiną. Nie wykazano zależności między dawką leku a wystąpieniem ostrej neutropenii. Po wprowadzeniu leku do obrotu, obserwowano ustępowanie leukopenii i (lub) neutropenii po przerwaniu leczenia kwetiapiną. Możliwymi czynnikami ryzyka neutropenii są wcześniejsza leukopenia oraz neutropenia polekowa w przeszłości. U pacjentów, u których liczba neutrofilów jest niższa niż $1,0 \times 10^9/l$, należy przerwać podawanie kwetiapiny. Pacjenci powinni być monitorowani w kierunku objawów zakażenia, należy też sprawdzać u nich liczbę neutrofilów (aż do momentu przekroczenia wartości $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Interakcje

Patrz również punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z lekami silnie indukującymi enzymy wątrobowe, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco obniża stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących lek indukujący enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną należy rozpocząć tylko, jeśli lekarz uzna, że korzyści ze stosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko odstawienia leku indukującego enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany leczenia lekiem indukującym przeprowadzać stopniowo i jeśli to konieczne, zastąpić lekiem niewykazującym właściwości indukujących enzymy wątrobowe (np. walproinianem sodu).

Masa ciała

Zwiększanie masy ciała zgłaszane u pacjentów leczonych kwetiapiną powinno być monitorowane i właściwe postępowanie kliniczne wdrożone zgodnie z odpowiednimi wytycznymi stosowania leków przeciwpsychotycznych (patrz pkt. 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia

Hiperglikemia i (lub) rozwój lub zaostrzenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, zgłaszana była rzadko, włącznie ze zgonami (patrz pkt. 4.8). W niektórych przypadkach zgłaszano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Właściwe monitorowanie kliniczne jest zalecane zgodnie z odpowiednimi wytycznymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci leczeni lekami

przeciwpyschotycznymi, w tym kwetiapią, powinni być obserwowani w kierunku objawów hiperglikemii (jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a u pacjentów z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka cukrzycy należy regularnie kontrolować stężenie glukozy. Masa ciała powinna być regularnie monitorowana.

Zaburzenia gospodarki lipidowej

W badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapię, obserwowano zwiększenie stężenia trójglicerydów, frakcji LDL oraz całkowitego cholesterolu, a także obniżenie frakcji HDL cholesterolu (patrz punkt 4.8). W razie zmian stężenia lipidów należy wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne.

Ryzyko zaburzeń metabolicznych

Z uwagi na obserwowane w badaniach klinicznych zmiany masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz hiperglikemia) i lipidów, u pacjentów (w tym u tych z prawidłowymi wartościami początkowymi) może wystąpić pogorszenie profilu ryzyka zaburzeń metabolicznych, które należy objąć odpowiednim postępowaniem (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych, w przypadku stosowania leku zgodnie z ChPL, nie stwierdzono związku między przyjmowaniem kwetiapiny a przetrwałym wydłużeniem bezwzględnych wartości odstępu QT. Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano wydłużenie odstępu QT w dawkach terapeutycznych (patrz pkt 4.8) oraz po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Tak jak w przypadku innych leków przeciwpyschotycznych, należy zachować ostrożność, przepisując kwetiapię pacjentom z chorobą serca i naczyń lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Ostrożność jest również konieczna, gdy kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT, neuroleptykami, szczególnie u osób starszych, u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia

Po nagłym zaprzestaniu stosowania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, ból głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy oraz drażliwość. Zaleca się stopniowe odstawianie leku przez okres nie krótszy niż 1-2 tygodni (patrz punkt 4.8).

Osoby w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Quentapil nie jest dopuszczony do leczenia psychozy związanej z otępieniem.

W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną placebo zaobserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka mózgowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z otępieniem stosujących niektóre nietypowe leki przeciwpyschotyczne. Mechanizm tego podwyższonego ryzyka jest nieznany. Nie można wykluczyć podwyższonego ryzyka dla innych leków przeciwpyschotycznych lub w innych populacjach pacjentów. Produkt Quentapil należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

W metaanalizie nietypowych leków przeciwpyschotycznych wykazano zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem leczonych kwetiapią względem grupy otrzymującej placebo. Jednakże w dwóch 10-tygodniowych badaniach z udziałem pacjentów leczonych kwetiapią z grupą kontrolną placebo w tej samej populacji pacjentów (n=710; średni wiek: 83 lat; zakres wiekowy: 56-99 lat) wskaźnik umieralności pacjentów leczonych kwetiapią wynosił 5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie placebo. Zgony pacjentów w tych badaniach spowodowane były różnymi

przyczynami, spodziewanymi w tej populacji. Powyższe badania nie wykazały związku przyczynowego między leczeniem kwetiapiną a zgonami pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

Dysfagia

Zgłaszano dysfagię (patrz pkt. 4.8) po stosowaniu kwetiapiny. Kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów z ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (Venous thromboembolism – VTE)

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych opisywano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi często mają nabyte czynniki ryzyka VTE, dlatego przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia kwetiapiną należy zidentyfikować wszystkie czynniki ryzyka tej choroby i podjąć odpowiednie środki profilaktyczne.

Zapalenie trzustki

Zgłaszano zapalenie trzustki w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W zgłoszeniach porejestacyjnych u wielu pacjentów występowały czynniki ryzyka zapalenia trzustki, takie jak zwiększone stężenie trójglicerydów (patrz pkt. 4.4), kamienie żółciowe i spożycie alkoholu.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące kwetiapiny stosowanej w skojarzeniu z diwalproinianem lub litem w umiarkowanych lub ciężkich epizodach maniakalnych są ograniczone; choć leczenie skojarzone było dobrze tolerowane (patrz punkty 4.8 i 5.1). Badania wykazały działanie addycyjne w 3. tygodniu leczenia.

Laktoza

Quentapil zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci obarczeni pewnymi rzadko występującymi zaburzeniami dziedzicznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kwetiapina oddziałuje przede wszystkim na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Z tego względu Quentapil należy stosować ostrożnie w połączeniu z innymi lekami oddziałującymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest cytochrom P450 (CYP) 3A4. W badaniu interakcji u zdrowych ochotników jednoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, będącym inhibitorem CYP3A4, powodowało 5- do 8-krotnego zwiększenie wartości pola pod krzywą (AUC) dla kwetiapiny. Na tej podstawie jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się również picia soku grejpfrutowego podczas leczenia kwetiapiną.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na kwetiapinę (mierzonej przez AUC) do średnio 13% wartości występujących po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji może wystąpić zmniejszenie stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpłynąć na skuteczność leczenia kwetiapiną. Równoległe stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało znaczne zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów otrzymujących lek indukujący enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną należy rozpocząć tylko, jeśli lekarz uzna, że

korzyści stosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko odstawienia leku indukującego enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany leczenia lekiem indukującym przeprowadzać stopniowo i, jeśli to konieczne, zastąpić lekiem niewykazującym właściwości indukujących enzymy wątrobowe (np. walproinianem sodu) (patrz punkt 4.4).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się znacząco przy jednoczesnym stosowaniu z lekami przeciwdepresyjnymi: imipraminą (znany inhibitor CYP 2D6) lub fluoksetyną (znany inhibitor CYP 3A4 i CYP 2D6).

Jednoczesne stosowanie leków przeciwpsychotycznych rysperydonu lub haloperydołu nie wpływało istotnie na farmakokinetykę kwetiapiny. Równoległe stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny powodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Równoległe stosowanie kwetiapiny z cymetydyną nie wpływało na farmakokinetykę kwetiapiny.

Równoległe stosowanie kwetiapiny z litem nie wpływało na farmakokinetykę litu.

Parametry farmakokinetyczne walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmieniały się w klinicznie istotnym stopniu przy równoległym stosowaniu. W retrospektywnym badaniu u dzieci i młodzieży otrzymujących walproinian lub kwetiapinę, lub oba te leki jednocześnie, zaobserwowano częstsze występowanie leukopenii i neutropenii w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu niż w grupach poddanych monoterapii.

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji powszechnie stosowanych leków sercowo-naczyniowych.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują zaburzenie równowagi elektrolitowej lub wydłużenie odstępu QTc.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatnich wyników testów immunoenzymatycznych na metadon i trójcykliczne antydepresanty u pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie wątpliwych wyników testów immunoenzymatycznych przy użyciu techniki chromatograficznej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kwetiapiny u kobiet w okresie ciąży. Dotychczas nie wykazano szkodliwości leku w badaniach na zwierzętach, niemniej jednak nie zbadano jeszcze potencjalnego wpływu na zdolność widzenia u płodów. Z tego powodu kwetiapinę należy stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko. W przypadkach, kiedy podczas ciąży stosowano kwetiapinę, obserwowano objawy odstawienia u noworodków.

U noworodków, które poddane były ekspozycji na leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę) w trzecim trymestrze ciąży, istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) odstawiennych, o różnym nasileniu i czasie trwania po narodzinach. Zgłaszano pobudzenie, zwiększone lub zmniejszone napięcie mięśni szkieletowych, drżenia, senność, niewydolność oddechową i zaburzenia karmienia. Dlatego noworodki powinny być uważnie monitorowane.

Publikowano przypadki wydzielania kwetiapiny do mleka, jednak sprzeczne są informacje odnośnie stopnia wydzielania. Dlatego zaleca się, aby kobiety karmiące zrezygnowały z karmienia piersią w trakcie stosowania produktu Quentapil.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na wpływ kwetiapiny na czynność ośrodkowego układu nerwowego, lek może utrudniać wykonywanie czynności wymagających czujności umysłowej. Z tego względu pacjentów należy ostrzec, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do chwili określenia ich podatności osobniczej na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane podczas leczenia kwetiapiną to: senność, zawroty głowy, suchość błon śluzowych jamy ustnej, łagodne osłabienie, zaparcia, tachykardia, ortostatyczny spadek ciśnienia i dyspepsja.

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

Częstość występowania reakcji niepożądanych związanych z leczeniem kwetiapiną przedstawiono poniżej zgodnie z formatem zalecanym przez Radę Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (Grupa Robocza CIOMS III; 1995).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych została sklasyfikowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

<i>Bardzo często:</i>	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ²³
<i>Często:</i>	Leukopenia ^{1, 29} , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofili ²⁸
<i>Niezbyt często:</i>	Trombocytopenia, anemia, zmniejszenie liczby płytek krwi ¹⁴
<i>Rzadko:</i>	Agranulocytoza ²⁷
<i>Nieznana:</i>	Neutropenia ¹

Zaburzenia układu immunologicznego

<i>Niezbyt często:</i>	Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)
<i>Bardzo rzadko:</i>	Reakcja anafilaktyczna ⁶

Zaburzenia endokrynologiczne

<i>Często:</i>	Hiperprolaktynemia ¹⁶ , zmniejszenie stężenia całkowitego T_4 ²⁵ , zmniejszenie stężenia wolnego T_4 ²⁵ , zmniejszenie stężenia całkowitego T_3 ²⁵ , zwiększenie stężenia TSH ²⁵
<i>Niezbyt często:</i>	zmniejszenie stężenia wolnego T_3 ²⁵ , niedoczynność tarczycy ²²
<i>Bardzo rzadko:</i>	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

<i>Bardzo często:</i>	Zwiększenie stężenia trójglicerydów w osoczu ^{11, 31} , zwiększenie stężenia całkowitego cholesterolu (głównie frakcji LDL) ^{12, 31} , zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu ^{18, 31} , zwiększenie masy ciała ^{9, 31}
<i>Często:</i>	Zwiększenie apetytu, zwiększenie 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>	Niezwykłe sny i koszmary senne, wyobrażenia i zachowania samobójcze ²¹
<i>Rzadko:</i>	Somnambulizm i zachowania związane takie jak mówienie przez sen i zaburzenia odżywiania związane ze snem
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
<i>Bardzo często:</i>	Zawroty głowy ^{4, 17} , senność ^{2, 17} , ból głowy
<i>Często:</i>	Omdlenia ^{4, 17} , objawy pozapiramidalne ^{1, 22} , zaburzenia mowy
<i>Niezbyt często:</i>	Napady padaczkowe ¹ , zespół niespokojnych nóg, dyskinezy późne ^{1, 6}
<i>Zaburzenia serca</i>	
<i>Często:</i>	Tachykardia ⁴ , palpacje ²⁴
<i>Niezbyt często:</i>	Wydłużenie odcinka QT ^{1, 13, 19}
<i>Zaburzenia oka</i>	
<i>Często:</i>	Niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
<i>Często:</i>	Ortostatyczne spadki ciśnienia ^{4, 17}
<i>Rzadko:</i>	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa ¹
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
<i>Często:</i>	Nieżyt nosa, duszność 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 ¹
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
<i>Często:</i>	Zwiększenie stężenia transaminaz (ALAT, ASPAT) ³ , Zwiększenie stężenia GGTP ³
<i>Rzadko:</i>	Żółtaczką ⁶ , zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
<i>Bardzo rzadko:</i>	Obrzęk naczynioruchowy ⁶ , zespół Stevensa-Johnsona ⁶
<i>Nieznana:</i>	Nekroliza toksyczna naskórka, rumień wielopostaciowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
<i>Bardzo rzadko:</i>	Rabdomioliza
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
<i>Niezbyt często:</i>	Zaburzenia seksualne
<i>Rzadko:</i>	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania
<i>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</i>	
<i>Nieznana:</i>	Zespół odstawienia u noworodka ³²
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
<i>Bardzo często</i>	Objawy odstawienia ^{1, 10}

<i>Często:</i>	Łagodne osłabienie, obrzęk obwodowy, drażliwość, gorączka
<i>Rzadko:</i>	Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia
<i>Badania diagnostyczne</i>	
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi ¹⁵

- (1) Patrz punkt 4.4.
- (2) Senność występuje najczęściej podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zwykle ustępuje po dalszym podawaniu kwetiapiny.
- (3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie (z wartości prawidłowych do >3 x górna norma w dowolnym pomiarze) aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, ASPAT) lub gamma-GT u niektórych pacjentów otrzymujących kwetiapinę. To zwiększenie aktywności było na ogół odwracalne, jeśli kontynuowano leczenie kwetiapiną.
- (4) Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpyschotyczne wykazujące aktywność α_1 -adrenolityczną, może powodować ortostatyczny spadek ciśnienia połączony z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów omdleniem, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.4).
- (5) W bardzo rzadkich przypadkach odnotowywano zaostrzenie objawów wcześniej istniejącej cukrzycy.
- (6) Częstość tych reakcji niepożądanych obliczono wyłącznie w oparciu o dane po wprowadzeniu leku do obrotu.
- (7) Co najmniej jeden wynik pomiaru glikemii na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub glikemia poposiłkowa ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l)
- (8) Zwiększenie częstości dysfagii po kwetiapinie vs placebo obserwowano tylko w badaniu klinicznym w depresji dwubiegunowej.
- (9) Na podstawie zwiększenia masy ciała o > 7% w stosunku do wartości początkowych. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia u pacjentów.
- (10) W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, mających na celu ocenę objawów odstawienia kwetiapiny stosowanej w monoterapii, do najczęściej obserwowanych objawów odstawienia zaliczono: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy oraz drażliwość. Częstość tych objawów zmniejszyła się istotnie po tygodniu od odstawienia leku.
- (11) Co najmniej jednokrotny pomiar trójglicerydów ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci w wieku ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci w wieku <18 lat).
- (12) Co najmniej jednokrotny pomiar cholesterolu ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci w wieku ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($> 5,172$ mmol/l) (pacjenci w wieku < 18 lat). Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) obserwowane było bardzo często. Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło to zwiększenie, wynosiła 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (13) Patrz poniżej.
- (14) Co najmniej jednokrotny pomiar ilości płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/l$.
- (15) Na podstawie pochodzących z badania klinicznego zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dotyczących przypadków zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej nie związanych ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
- (16) Stężenie prolaktyny (u pacjentów > 18 r.ż.): >20 $\mu\text{g/L}$ ($> 869,56$ pmol/L) u mężczyzn; > 30 $\mu\text{g/L}$ ($> 1304,34$ pmol/L) u kobiet w dowolnym czasie.
- (17) Może prowadzić do upadków.
- (18) Cholesterol frakcji HDL: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) u mężczyzn; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) u kobiet w każdym czasie.
- (19) Wzrosła liczba pacjentów, u których nastąpiło wydłużenie odstępu QTc z wartości <450 ms do wartości ≥ 450 ms, o nie mniej niż 30 ms. W badaniach klinicznych z kwetiapiną, kontrolowanych placebo, średnia zmiana oraz odsetek pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna zmiana czasu trwania odstępu QTc, były w grupie kwetiapiny i w grupie placebo podobne.
- (20) Zmiana z >132 mmol/L do ≤ 132 mmol/L przynajmniej w jednym pomiarze.
- (21) Przypadki wyobrażeń i zachowań samobójczych zgłaszano w czasie leczenia kwetiapiną XR i wcześniej po przerwaniu leczenia (patrz pkt 4.4 i 5.1).
- (22) Patrz pkt 5.1.
- (23) Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) u mężczyzn, ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) u kobiet w przynajmniej jednym pomiarze wystąpiło u 11% pacjentów leczonych

- kwetiapiną we wszystkich badaniach w tym otwartych. Dla tych pacjentów, średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny w dowolnym czasie wynosiło -1,50 g/dL.
- (24) Te przypadki często występowały łącznie z tachykardią, zawrotami głowy, niedociśnieniem ortostatycznym i (lub) chorobą układu oddechowego lub serca.
 - (25) W oparciu o zmianę z prawidłowych wartości początkowych na potencjalnie klinicznie istotne wartości w dowolnym czasie poza początkowym we wszystkich badaniach. Zmiana całkowitego T₄, wolnego T₄, całkowitego T₃, wolnego T₃ jest zdefiniowana jako < 0,8 x dolna granica normy (pmol/L) i zmiana TSH jako > 5 mIU/L w dowolnym czasie.
 - (26) W oparciu o zwiększenie częstości występowania wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 r.ż.)
 - (27) Zmiana liczby neutrofilów z poziomu $\geq 1,5 \times 10^9/L$ do $< 0,5 \times 10^9/L$ w każdym czasie leczenia.
 - (28) W oparciu o zmianę z prawidłowych wartości początkowych na potencjalnie klinicznie istotne w dowolnym czasie poza początkowym we wszystkich badaniach. Zmiana liczby eozynofili jest zdefiniowana jako $> 1 \times 10^9$ komórek/L w dowolnym czasie.
 - (29) W oparciu o zmianę z prawidłowych wartości początkowych na potencjalnie klinicznie istotne w dowolnym czasie poza początkowym we wszystkich badaniach. Zmiana liczby białych krwinek jest zdefiniowana jako $\leq 3 \times 10^9$ komórek/L w dowolnym czasie.
 - (30) W oparciu o zgłoszenia działań niepożądanych zespołu metabolicznego z wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.
 - (31) U niektórych pacjentów nasilenie jednego lub więcej objawów czynników metabolicznych takich jak masa ciała, stężenie glukozy lub lipidów we krwi obserwowano w badaniach klinicznych (patrz pkt. 4.4).
 - (32) Patrz punkt 4.6.

Przypadki wydłużenia odstępu QT, niemiarowości komorowej, nagłego niewyjaśnionego zgonu, zatrzymania akcji serca i zaburzeń typu *torsade de pointes* obserwowano podczas stosowania neuroleptyków i uznaje się je za efekt klasy.

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

U dzieci i młodzieży należy spodziewać się występowania takich samych działań niepożądanych, jak te opisane powyżej dla pacjentów dorosłych. W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) występują w wyższej kategorii częstości niż u dorosłych oraz działania niepożądane, których nie obserwowano w populacji dorosłych.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych została sklasyfikowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$).	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększony apetyt
<i>Badania diagnostyczne</i>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy ¹ , zwiększenie ciśnienia tętniczego ²
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
<i>Bardzo często:</i>	Objawy pozapiramidowe ³
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
<i>Często:</i>	Drażliwość ⁴
(1)	Stężenie prolaktyny (pacjenci w wieku <18 lat): $> 20 \mu g/l$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) u chłopców; $> 26 \mu g/l$ ($> 1130,428 \text{ pmol/l}$) u dziewcząt, w którymkolwiek badaniu. U mniej niż 1% pacjentów stężenie prolaktyny uległo zwiększeniu do ponad $100 \mu g/l$.
(2)	Na podstawie zmian przekraczających klinicznie istotne progi (wg kryteriów National Institutes of Health) albo zwiększenia ciśnienia skurczowego $> 20 \text{ mmHg}$ lub rozkurczowego $> 10 \text{ mmHg}$ w dowolnym czasie, w trakcie w dwóch badań klinicznych kontrolowanych placebo, trwających 3-6 tygodni, przeprowadzonych u dzieci i młodzieży.

- (3) Patrz punkt 5.1.
- (4) Uwaga: Częstość jest zgodna z tą, jaką obserwowano u dorosłych, jednak drażliwość u dzieci i młodzieży może mieć inne konsekwencje kliniczne, niż u dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Na ogół zgłaszane objawy były wywołane nadmiernym nasileniem znanego działania farmakologicznego substancji czynnej, tj. senność i sedacja, tachykardia i spadek ciśnienia tętniczego.

W badaniach klinicznych odnotowywano zgony po ostrym przedawkowaniu dawką 13,6 gramów, a po wprowadzeniu leku do obrotu w dawkach wynoszących zaledwie 6 gramów samej kwetiapiny. Jednak opisano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu dawkami do 30 gramów. Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano przypadki przedawkowania samą kwetiapiną prowadzące do zgonu lub śpiączki. Ponadto, następujące zdarzenia były zgłaszane łącznie z przedawkowaniem w monoterapii kwetiapiną: wydłużenie odcinka QT, napad drgawek, stan padaczkowy, rabdomioliza, niewydolność oddechowa, zatrzymanie moczu, dezorientacja, delirium i (lub) pobudzenie.

U pacjentów z wcześniej obecną ciężką chorobą układu krążenia istnieje podwyższone ryzyko skutków przedawkowania (patrz punkt 4.4: Choroby układu sercowo-naczyniowego).

Postępowanie w przedawkowaniu

Nie istnieje swoiste antidotum dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zatrucia wielolekowego. Zaleca się wówczas leczenie pacjenta na oddziale intensywnej terapii, obejmujące uzyskanie i utrzymanie drożności dróg oddechowych w celu zapewnienia właściwego utlenowania i wentylacji oraz monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu krążenia. Mimo że nie badano zapobiegania wchłanianiu przy przedawkowaniu, można zalecić płukanie żołądka w ciężkich zatruciach i jeśli to możliwe wykonać je w ciągu jednej godziny od połknięcia leku. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadku przedawkowania kwetiapiny, oporne niedociśnienie należy leczyć odpowiednimi metodami takimi jak podanie dożylnych płynów i (lub) leków sympatykomimetycznych. Epinefryna i dopamina nie powinny być stosowane, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie podczas jednoczesnej blokady receptorów alfa wywołanej przez kwetiapinę.

Ścisłą obserwację lekarską i monitorowanie pacjenta należy prowadzić do chwili powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne

Kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania:

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit w osoczu ludzkim, norkwetiapina, oddziałują z wieloma receptorami neuroprzekazników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) i receptorów dopaminowych (D₁ i D₂) w mózgu. Uważa się, że taki rodzaj antagonizmu receptorowego z większą selektywnością wobec 5HT₂ względem receptorów D₂ jest odpowiedzialny za kliniczne właściwości przeciwpsychotyczne kwetiapiny oraz jej niewielki wpływ na powstawanie objawów pozapiramidowych w porównaniu do typowych leków

przeciwpyschotycznych. Dodatkowo norkwetiapina wykazuje silne powinowactwo do transportera norepinefryny (NET). Kwetiapina i norkwetiapina wykazują również silne powinowactwo do receptorów histaminergicznych i α_1 -adrenergicznych oraz mniejsze powinowactwo do receptorów α_2 -adrenergicznych i serotoninowych 5HT_{1A}. Powinowactwo kwetiapiny do cholinergicznych receptorów muskarynowych lub benzodiazepinowych jest nieznaczne.

Rezultat działania farmakodynamicznego:

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpyschotycznej, takich jak test odruchu unikania. Blokuje również działanie agonistów dopaminowych (mierzone w testach behawioralnych lub elektrofizjologicznych) i podnosi stężenie metabolitów dopaminy — wskaźnika neurochemicznego blokady receptora D₂.

Badania przedkliniczne w kierunku objawów pozapiramidowych wykazały, że kwetiapina różni się od typowych leków przeciwpyschotycznych i wykazuje nietypowy profil. Przy stosowaniu przewlekłym kwetiapina nie wywołuje sensytyzacji receptora dopaminowego D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kateptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Przy podawaniu przewlekłym kwetiapina charakteryzuje się wybiórczym działaniem w układzie limbicznym, powodując blok depolaryacyjny w neuronach układu mezolimbicznego, ale nie w neuronach układu nigrostriatalnego zawierającego dopaminę. Kwetiapina po doraźnym lub przewlekłym podaniu w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp kapucynek uwarżliwionych na działanie haloperydolu lub uprzednio nieleczonych (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna:

Schizofrenia

W trzech, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, u pacjentów ze schizofrenią, z użyciem różnych dawek kwetiapiny nie wykazano różnic między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo pod względem częstości objawów pozapiramidowych ani jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych. W badaniu z grupą kontrolną placebo, u pacjentów otrzymujących stałe dawki kwetiapiny w zakresie 75 do 750 mg/dobę nie stwierdzono ani częstszego występowania objawów pozapiramidowych, ani zwiększonego stosowania leków antycholinergicznych. Długoterminowa skuteczność kwetiapiny IR (tabletki o natychmiastowym uwalnianiu) w zapobieganiu nawrotom schizofrenii nie została sprawdzona w badaniach klinicznych ze ślełą próbą. W otwartych badaniach u pacjentów ze schizofrenią, kwetiapina była skuteczna w utrzymaniu poprawy klinicznej w trakcie kontynuacji leczenia u pacjentów, którzy wykazali wstępną odpowiedź na leczenie, co sugeruje długookresową skuteczność.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

W czterech badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, u pacjentów stosujących kwetiapinę w dawkach do 800 mg/dobę w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów maniakalnych (dwa badania oceniające monoterapię i dwa oceniające leczenie skojarzone z litem lub diwalproinianem) nie stwierdzono różnic w stosunku do grupy placebo w zakresie częstości występowania objawów pozapiramidowych ani jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych.

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

sumowania działania leków w szóstym tygodniu leczenia. U pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, mediana dawki kwetiapiny w ostatnim tygodniu wynosiła około 600 mg/dobę, a około 85% spośród tych pacjentów otrzymywało dawkę w zakresie 400 do 800 mg/dobę.

W czterech badaniach klinicznych trwających 8 tygodni u pacjentów z epizodami depresji o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I i II, leczenie kwetiapiną IR 300 mg i 600 mg było znamienne lepsze w porównaniu do stosowania placebo w odniesieniu do wartości wyniku: średniej poprawy według skali MADRS i odpowiedzi określonej jako co najmniej 50% poprawy wyniku w skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w sile efektu pomiędzy pacjentami otrzymującymi 300 mg kwetiapiny IR i tymi otrzymującymi 600 mg.

Podczas przedłużonej obserwacji w dwóch z powyższych badań zostało wykazane, że długotrwałe leczenie pacjentów, którzy reagowali na leczenie kwetiapiną IR 300 lub 600 mg było skuteczne w porównaniu do placebo, w stosunku do objawów depresji, ale nie w stosunku do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących zapobiegania nawrotom zmiennego nastroju oceniających kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój (normotymikami), u pacjentów z epizodami manii, depresji lub mieszanymi, połączenie kwetiapiny i normotymiku wykazało większą skuteczność nad monoterapią normotymikiem pod względem wydłużania czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakalnego, depresyjnego lub mieszanego). Kwetiapina była stosowana w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w leczeniu skojarzonym z solami litu lub kwasem walproinowym.

W jednym badaniu długookresowym (leczenie stosowano do 2 lat) oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub objawami mieszanymi w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I, kwetiapina wykazała przewagę nad placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu epizodu każdego rodzaju zaburzenia nastroju. Odnotowano następującą ilość osób z epizodem zaburzenia nastroju: 91 (22,5%) w grupie kwetiapiny, 208 (51,5%) w grupie placebo oraz 95 (26,1%) w grupie leczonej związkami litu. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie kwetiapiną, porównanie kontynuowania leczenia kwetiapiną do zmiany na związki litu, wykazało, że zmiana na leczenie związkami litu nie miała widocznego związku z wydłużeniem czasu do nawrotu epizodu zmiany nastroju.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest skuteczna przy dawkowaniu dwa razy na dobę, chociaż jej okres półtrwania wynosi około 7 godzin. Potwierdzają to również dane z badań z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), które wykazały połączenie kwetiapiny z receptorami 5HT₂ i D₂ do 12 godzin po podaniu. Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności dawek powyżej 800 mg/dobę.

Bezpieczeństwo stosowania:

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych była podobna do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; epizody manii w chorobie dwubiegunowej: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo). W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych z grupą placebo przeprowadzanych wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi i epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej większy odsetek objawów pozapiramidowych był obserwowany u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej

kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie z placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w ciężkich zaburzeniach depresyjnych, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu kwetiapiny XR (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) i 3,2% w przypadku placebo. W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę XR i 2,3% w grupie z placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej, jak i ciężkich zaburzeń depresyjnych, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzji, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach (trwających od 3 do 8 tygodni) z ustalonymi dawkami (50 mg/dobę do 800 mg/dobę) zaobserwowano średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną w zakresie od 0,8 kg dla dawki dobowej 50 mg do 1,4 kg dla dawki dobowej 600 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 800 mg), w porównaniu z 0,2 kg u pacjentów leczonych placebo. Odsetek pacjentów leczonych kwetiapiną, których masa ciała zwiększyła się o $\geq 7\%$ wyniósł od 5,3% dla dawki dobowej 50 mg do 15,5% dla dawki dobowej 400 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 600 i 800 mg), w porównaniu z 3,7% dla pacjentów leczonych placebo.

Dłuższe badania kliniczne dotyczące zapobiegania nawrotom miały okres otwarty (trwający od 4 do 36 tygodni), kiedy pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie okres odstawienia, podczas którego pacjenci byli losowo przydzielani do grupy stosującej kwetiapinę lub grupy placebo. U pacjentów stosujących kwetiapinę średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,56 kg, a do 48 tygodnia okresu randomizacji średnie zwiększenie masy ciała wynosiło 3,22 kg w porównaniu z wyjściowym okresem otwartym. Dla pacjentów zrandomizowanych do stosowania placebo średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,39 kg, a przed upływem 48 tygodnia okresu zrandomizowanego 0,89 kg w porównaniu z wyjściowym okresem otwartym.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu chorób ościennych, częstość działań niepożądanych mózgowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat nie była większa w grupie stosującej kwetiapinę niż w grupie placebo.

We wszystkich krótkookresowych badaniach kontrolowanych placebo, u pacjentów leczonych kwetiapiną w monoterapii, u których liczba neutrofilów na początku badania wynosiła $1,5 \times 10^9/l$ lub więcej, częstość przynajmniej jednokrotnego spadku liczby neutrofilów poniżej $1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,9% w porównaniu do 1,3% w grupie placebo. Częstość zmian do wartości $>0,5 - <1,0 \times 10^9/l$ była taka sama (0,2%) u pacjentów otrzymujących kwetiapinę jak i placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, porównawczych z innym lekiem) u pacjentów, u których liczba neutrofilów na początku badania wynosiła $1,5 \times 10^9/l$ lub więcej, częstość przynajmniej jednokrotnego spadku liczby neutrofilów poniżej $1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9% oraz poniżej $0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną.

Leczenie kwetiapiną było związane z zależnym od dawki obniżeniem poziomu hormonów tarczycy. Występowanie zmian w TSH wynosiło 3,2% dla kwetiapiny w porównaniu do 2,7% dla placebo. Występowanie jednoczesnych, mających potencjalne znaczenie kliniczne zmian zarówno T3 lub T4 jak i TSH w tych badaniach było rzadkie, a obserwowane zmiany poziomu hormonów tarczycy nie były związane z klinicznie istotną niedoczynnością tarczycy.

Obniżenie całkowitego i wolnego T4 było maksymalne w ciągu pierwszych sześciu tygodni leczenia kwetiapiną, bez późniejszego obniżenia tego poziomu w trakcie dalszego leczenia. W około 2/3 spośród wszystkich przypadków, zaprzestanie leczenia kwetiapiną wiązało się z odwróceniem jej wpływu na poziom całkowitego i wolnego T4, bez względu na czas leczenia.

Katarakta/zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym kataraktogennego potencjału kwetiapiny (200 – 800 mg/dobę) w porównaniu do rysperydonu (2 – 8 mg) u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewki nie był większy u leczonych kwetiapiną (4%) niż u pacjentów leczonych rysperydonem (10%), w przypadku ekspozycji na leczenie przez okres co najmniej 21 miesięcy.

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

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kwetiapiny analizowane były w trwającym 3 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyli pacjenci z pobudzeniem maniakałnym (n = 284 pacjentów z USA, wiek: 10-17 lat). Około 45% populacji pacjentów miało dodatkowo rozpoznane ADHD. Przeprowadzono również trwające 6 tygodni badanie kontrolowane placebo, w którym zajmowano się leczeniem schizofrenii (n = 222 pacjentów, wiek: 13-17 lat). Z obu badań wyłączono pacjentów ze stwierdzonym brakiem reakcji na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczynano od dawki 50 mg/dobę, a w drugim dniu zwiększano ją do 100 mg/dobę; w późniejszym czasie dawkę dalej stopniowo zwiększano (o 100 mg/dobę w 2-3 dawkach podzielonych) aż do osiągnięcia dawki docelowej (pobudzenie maniakałne: 400-600 mg/dobę; schizofrenia: 400-800 mg/dobę).

W badaniu obejmującym pacjentów z pobudzeniem maniakałnym, różnica dotycząca zmiany średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowych dla całkowitego wyniku na skali manii Younga (ang. *Young Mania Rating Scale*, YMRS) (leczenie aktywne minus placebo), wynosiła -5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę.

Odsetek pacjentów reagujących na podawany środek (poprawa na skali Younga $\geq 50\%$) wynosił 64% w grupie otrzymującej kwetiapinę w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie przyjmującej ją w dawce 600 mg/dobę i 37% w grupie placebo.

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze schizofrenią, różnica dotycząca zmiany średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowych dla całkowitego wyniku na Skali Oceny Zespołu Pozytywnego i Negatywnego (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) (leczenie aktywne minus placebo) wynosiła -8,16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg/dobę. Ani mała (400 mg/dobę), ani duża (800 mg/dobę) dawka kwetiapiny nie górowała nad placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów reagujących na podawany środek (zmniejszenie wyniku całkowitego PANSS w stosunku do wyniku wyjściowego $\geq 30\%$). Zarówno w pobudzeniu maniakałnym, jak i schizofrenii, podczas stosowania większych dawek odsetek pacjentów reagujących na leczenie był mniejszy.

Brak danych dotyczących utrzymywania się efektów leczenia i zapobiegania nawrotom u pacjentów z tej grupy wiekowej.

Dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dostarczyło otwarte, dwudziestosześcioletnie przedłużenie badań klinicznych (n = 360 pacjentów), w którym stosowano kwetiapinę w dawkach dostosowywanych do stanu pacjenta (400-800 mg/dobę). U dzieci i młodzieży zgłaszano przypadki zwiększenia ciśnienia tętniczego; częściej niż u dorosłych zgłaszano u nich zwiększony apetyt, objawy pozapiramidowe i zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, przeprowadzonym u młodzieży (wiek: 13-17 lat) ze schizofrenią, w którym kwetiapina stosowana była w monoterapii, całkowita częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% w grupie kwetiapiny i 5,3% w grupie placebo, chociaż częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (np. akatyzi, drżenia, zaburzeń pozapiramidowych, hipokinezy, niepokoju ruchowego, nadmiernej aktywności psychoruchowej, sztywności mięśni, dyskinezy) nie przekraczała 4,1% w żadnej z leczonych grup. W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, w którym kwetiapina stosowana była w monoterapii, przeprowadzonym u dzieci i młodzieży (wiek: 10-17 lat) z pobudzeniem maniakalnym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, całkowita częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 3,6% w grupie kwetiapiny i 1,1% w grupie placebo. W długotrwałym, otwartym badaniu klinicznym przeprowadzonym u pacjentów ze schizofrenią i pobudzeniem maniakalnym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, całkowita częstość objawów pozapiramidowych spowodowanych leczeniem wynosiła 10%.

Zwiększenie masy ciała

W krótkotrwałych badaniach klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży (wiek: 10-17 lat), u 17% pacjentów leczonych kwetiapiną i 2,5% pacjentów przyjmujących placebo masa ciała uległa zwiększeniu o co najmniej 7%. Po uwzględnieniu naturalnego przyrostu masy ciała związanego z upływem czasu, jako zmianę klinicznie istotną przyjęto zwiększenie wskaźnika BMI o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego w stosunku do wartości wyjściowej – to kryterium spełniło 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez przynajmniej 26 tygodni.

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, przeprowadzonych u dzieci i młodzieży ze schizofrenią, częstość zachowań lub myśli samobójczych wynosiła u pacjentów w wieku poniżej 18 lat 1,4% (2/147) w grupie kwetiapiny i 1,3% (1/75) w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, przeprowadzonych u dzieci i młodzieży z pobudzeniem maniakalnym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, częstość zachowań lub myśli samobójczych wynosiła u pacjentów w wieku poniżej 18 lat 1,0% (2/193) w grupie kwetiapiny i 0% (0/90) w grupie placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym kwetiapina jest dobrze wchłaniana i w dużym stopniu metabolizowana. Przyjmowanie leku z pożywieniem nie ma istotnego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Szczytowe stężenia molowe w stanie stacjonarnym aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, wynoszą 35% stężeń obserwowanych dla kwetiapiny. Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa w dopuszczonym zakresie dawkowania.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioizotopowo kwetiapiny, w postaci niezmienionej wydalane jest z moczem i kałem mniej niż 5% dawki leku. Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A4 jest głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny w układzie enzymatycznym cytochromu P450. Norkwetiapina powstaje i jest usuwana głównie przy udziale CYP3A4.

Znakowana radioizotopowo kwetiapina wydalana jest w około 73% z moczem, a w 21% z kałem.

Kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 *in vitro*. Hamowanie CYP *in vitro* obserwuje się tylko w stężeniach około 5- do 50-krotnie wyższych niż osiągnięte przy dawkach 300 do 800 mg/dobę u ludzi. Wyniki tych badań wskazują na małe prawdopodobieństwo, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innym lekiem metabolizowanym za pośrednictwem cytochromu P450 powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu tego leku. Z badań na zwierzętach wynika, że kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. W badaniu interakcji leków u pacjentów z psychozą nie stwierdzono jednak zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin. Średnio poniżej 5% frakcji molowej wolnej kwetiapiny i aktywnego metabolitu jest wydalone z moczem.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie różnią się u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był mniejszy o około 25% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m²), jednak wartości klirensu dla poszczególnych pacjentów mieściły się w granicach normy.

Zaburzenia czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu jest mniejszy o około 25% u osób ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Ponieważ kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, spodziewane jest podwyższenie stężeń leku w osoczu w populacji chorych z niewydolnością wątroby. U tych pacjentów konieczna może być modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

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

Dane farmakokinetyczne uzyskano u 9 dzieci w wieku 10-12 lat oraz u 12 nastolatków, którzy leczeni byli w stanie stacjonarnym kwetiapiną w dawce 400 mg dwa razy na dobę. W tej fazie leczenia, stężenia związku macierzystego (kwetiapiny) w osoczu znormalizowane względem dawki były u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat podobne do tych, jakie występują u dorosłych, chociaż wartości C_{max} stwierdzane u dzieci mieściły się w górnych granicach zakresu tych wartości obserwowanych u dorosłych. Wartości AUC i C_{max} aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe niż u dorosłych odpowiednio o: 62% i 49% u dzieci (10-12 lat) oraz 28% i 14% u nastolatków (13-17 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie wykazano genotoksyczności w serii badań genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*. U zwierząt laboratoryjnych przy klinicznie istotnym poziomie ekspozycji zaobserwowano następujące odchylenia, które nie zostały dotychczas potwierdzone w długofalowych badaniach klinicznych: u szczurów stwierdzono odkładanie się pigmentu w tarczycy; u małp *Cynomolgus* zaobserwowano przerost komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężeń T₃ w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i

białych; a u psów stwierdzono zmętnienie soczewki i zaćmę (patrz punkt 5.1 Katarakta/zmętnienie soczewki).

Analizując powyższe wyniki, należy rozważyć korzyści i oszacować ryzyko przed podaniem kwetiapiny pacjentowi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza 2910

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna pH 102

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:

Opadry Yellow 02B32696:

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Hypromeloza 2910

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/aluminiowe

Wielkości opakowań:

10, 20, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek (po 10 w blisterze)

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów, Polska

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

Pozwolenie nr 15732

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

02.07.2009

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

20.11.2012