

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Poetra 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).
Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna w ilości odpowiadającej 39,3 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Produkt Poetra, 200 mg, tabletka powlekana ma postać owalnej, obustronnie wypukłej, białej tabletki z wytłoczeniem „Q” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt Poetra jest wskazany w leczeniu:

- schizofrenii,
- zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w tym:
 - leczenia epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych,
 - leczenia epizodów ciężkiej depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych
 - zapobiegania nawrotom zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (epizodom mieszanym, manii lub depresji) u pacjentów, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Poetra można podawać z jedzeniem lub bez jedzenia.

Dorośli

Leczenie schizofrenii

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

Od dnia 4. dawka powinna być stopniowo zwiększana do dawki zazwyczaj efektywnej w zakresie od 300 do 450 mg na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji osobniczej pacjenta dawkę można zmieniać w zakresie od 150 do 750 mg na dobę.

Leczenie epizodów manii o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

W leczeniu epizodów manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych produkt Poetra należy podawać dwa razy na dobę. całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia

wynosi 100 mg (dzień 1), 200 mg (dzień 2), 300 mg (dzień 3) i 400 mg (dzień 4). Następnie dawkę można zwiększać, aż do dawki dobowej 800 mg w dniu 6 leczenia; zwiększenie dawki nie powinno przekraczać 200 mg na dobę.

Zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji osobniczej pacjenta, dawka dobową może wynosić od 200 do 800 mg na dobę. Zwykle dawka skuteczna mieści się w zakresie od 400 do 800 mg na dobę.

Leczenie epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Produkt Poetra powinien być stosowany na noc. Przez pierwsze cztery dni leczenia dobowe dawki wynoszą odpowiednio: 50 mg (pierwszy dzień), 100 mg (drugi dzień), 200 mg (trzeci dzień) i 300 mg (czwarty dzień). W badaniach klinicznych nie wykazano dodatkowych korzyści związanych ze zwiększeniem dawki dobowej do 600 mg w porównaniu z grupą zażywającą 300 mg. Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści z zażywania dawki dobowej 600 mg. Badania kliniczne wykazały, że u niektórych pacjentów może być rozważane zmniejszenie dawki dobowej do 200 mg z powodu złej tolerancji leku. Leczenie epizodów depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Zapobieganie nawrotom w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych

W zapobieganiu nawrotom w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych pacjenci, u których opanowano po zastosowaniu kwetiapiny objawy zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w ostrej fazie, powinni kontynuować przyjmowanie leku w tej samej dawce. Dawkę kwetiapiny można następnie 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 z ostrożnością u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki. Może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki i podawanie mniejszej dawki dobowej w porównaniu do dawek stosowanych u młodszych pacjentów zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.

U pacjentów w podeszłym wieku średni klirens kwetiapiny był zmniejszony o 30 do 50% w porównaniu do młodszych pacjentów.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Dzieci i młodzież

Nie jest wskazane stosowanie produktu Poetra u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dostępne obecnie dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo przedstawiono w punktach 4.4 i 4.8 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów ze znanymi zaburzeniami czynności wątroby, zwłaszcza w początkowym okresie zwiększania dawki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta dawka może być stopniowo zwiększana od 25 mg do 50 mg na dobę, aż do osiągnięcia dawki skutecznej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przeciwwskazane jest jednocześnie stosowanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, przeciwgrzybicze azole, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)

Nie jest wskazane stosowanie kwetiapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, gdyż nie ma danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa, określonego u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały częściej (zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia prolaktyny i objawy pozapiramidowe). Ponadto, wystąpiło działanie niepożądane, które nie było znane wcześniej z badań na dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego.

Ponadto brak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania kwetiapiny (powyżej 26 tygodni), w tym wpływu na wzrost i dojrzewanie u dzieci i młodzieży. Nie jest znany także długoterminowy wpływ na ich rozwój poznawczy i behawioralny.

Dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży ze schizofrenią i zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi 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 zaburzeń afektywnych dwubiegunowych jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. Poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia i w związku z tym pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej.

W badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów, poniżej 25 lat, którzy byli leczeni kwetiapiną, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%).

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

Senność

Stosowanie kwetiapiny związane jest z występowaniem senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci z depresją w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt podczas minimum pierwszych 2 tygodni od wystąpienia senności lub do czasu poprawy i może być potrzebne rozważenie przerwania leczenia.

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyń mózgowych, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego.

Kwetiapina może indukować niedociśnienie ortostatyczne, zwłaszcza w początkowym okresie zwiększania dawki. Jeśli taka sytuacja wystąpi, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie. U pacjentów ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego można rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki.

Napady padaczki

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną i otrzymujących placebo. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny związane było ze zwiększeniem częstości występowania objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome* EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (patrz punkt 4.8).

Późne dyskinezy

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych późnych dyskinez należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia kwetiapiną. Objawy późnych dyskinez mogą nasilić się po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym również kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, niestabilność układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia

W badaniach klinicznych z kwetiapiną niezbyt często obserwowano ciężką neutropenię (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii występowało w ciągu paru miesięcy od rozpoczęcia leczenia kwetiapiną. Nie było to wyraźnie związane z dawką. Podczas badań po wprowadzeniu produktu na rynek wystąpienie leukopenii i (lub) neutropenii prowadziło do przerwania leczenia kwetiapiną. Do możliwych czynników ryzyka neutropenii włączono małą liczbę białych krwinek występującą u pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i neutropenię wywołaną lekami w wywiadzie. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny u pacjentów z liczbą neutrofilów $<1,0 \times 10^9/l$. Pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych, zakażeń oraz liczby neutrofilów (aż do przekroczenia liczby $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Interakcje

Patrz również punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z lekami silnie indukującymi enzymy wątrobowe, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, spowoduje wyraźne zmniejszenie stężenia kwetiapiny, co z kolei może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną.

Leczenie pacjentów kwetiapiną, u których stosowane są leki indukujące enzymy wątrobowe, należy rozpoczynać tylko wtedy, jeżeli lekarz stwierdzi, że korzyści wynikające z takiego leczenia przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekami indukującymi enzymy wątrobowe.

Ważne jest, aby każda zmiana w leczeniu lekiem indukującym była stopniowa i, jeśli to konieczne, lek ten można było zastąpić lekiem niewywołującym indukcji (np. sodu walproinian).

Należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków neuroleptycznych.

Zwiększenie masy ciała

Zwiększenie masy ciała obserwowano u pacjentów leczonych kwetiapiną. Pacjentów tych należy obserwować i leczyć w zależności od potrzeby klinicznej, zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie zastosowania leków przeciwpsychotycznych (patrz punkt 4.8).

Hiperglikemia

Hiperglikemię i (lub) rozwój lub zaostrzenie cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką obserwowano rzadko, z włączeniem przypadków zgonów (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach obserwowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się stosowne monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie zastosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci leczeni jakimkolwiek lekiem przeciwpsychotycznym, w tym kwetiapiną, powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, wielomocz, hiperfagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub z grupy ryzyka wystąpienia cukrzycy, powinni być regularnie obserwowani pod kątem pogorszenia kontroli stężenia glukozy we krwi. Masa ciała powinna być regularnie monitorowana.

Lipidy

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny obserwowano zwiększenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie stężenia frakcji LDL i cholesterolu całkowitego oraz zmniejszenie stężenia frakcji HDL (patrz punkt 4.8). Leczenie zmian stężenia lipidów powinno być dostosowane do sytuacji klinicznej.

Zaburzenia metaboliczne

Biorąc pod uwagę obserwowaną w badaniach klinicznych zmianę masy ciała, stężenia glukozy (patrz punkt hiperglikemia) oraz lipidów w osoczu można spodziewać się pogorszenia profilu metabolicznego u leczonych pacjentów. W takiej sytuacji należy zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

Badania kliniczne i stosowanie kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie potwierdziły związku kwetiapiny z trwałym wydłużeniem odstępu QT. Po wprowadzeniu do obrotu, wydłużenie odstępu QT obserwowano po zastosowaniu dawek terapeutycznych (patrz punkt 4.8) o po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9) obserwowano wydłużenie odstępu QT. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność w stosowaniu kwetiapiny u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub przypadkami wydłużenia odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Ponadto, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami wydłużającymi odstęp QT lub w skojarzeniu z neuroleptykami, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku z wrodzonym zespołem wydłużenia odstępu QT, z zastoinową niewydolnością serca, przerostem serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Wskazane jest stopniowe (w ciągu przynajmniej jednego do dwóch tygodni) odstawianie kwetiapiny (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Kwetiapina nie jest wskazana w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z otępieniem.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych, w grupie pacjentów z demencją obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka zdarzeń mózgowo-naczyniowych. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Nie można wykluczyć istnienia zwiększonego ryzyka także dla innych leków przeciwpsychotycznych czy innych grup pacjentów. Podczas stosowania kwetiapiny należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

W metaanalizie atypowych leków przeciwpsychotycznych odnotowano zwiększone ryzyko zgonu w grupie pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem w porównaniu do grupy placebo. Jednak w dwóch trwających 10 tygodni badaniach kontrolowanych placebo dotyczących kwetiapiny, z udziałem tej samej grupy pacjentów (n=710, średni wiek 83 lata, zakres wieku 56-99 lat), śmiertelność w grupie pacjentów stosujących kwetiapinę wynosiła 5,5% w porównaniu do 3,2% w grupie placebo. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu umierali z różnych przyczyn, zgodnych z przewidywanymi w tej populacji. Dane te nie pozwalają na określenie związku przyczynowego między leczeniem kwetiapiną a zgonami w grupie pacjentów w podeszłym wieku z demencją.

Dysfagia

Po zastosowaniu kwetiapiny obserwowano dysfagię (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność stosując kwetiapinę u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące jednoczesnego stosowania kwetiapiny z diwalproinianem sodu lub litem w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii są ograniczone, jednakże skojarzone leczenie było dobrze tolerowane (patrz punkt 4.8). Dodatkowe efekty leczenia były widoczne w trzecim tygodniu terapii.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Obserwowano przypadki żylnego choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE) po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych. Z uwagi na to, że u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka VTE, przed i w trakcie leczenia produktem Poetra należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć środki zapobiegawcze.

Laktoza

Produkt Poetra zawiera laktozę jednowodną. Produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Biorąc pod uwagę wpływ kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami działającymi ośrodkowo lub z alkoholem.

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem cytochromu P450. W badaniach interakcji na zdrowych ochotnikach, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (25 mg) i ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) spowodowało 5 do 8 krotne zwiększenie AUC kwetiapiny. Dlatego jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Ponadto, nie zaleca się przyjmowania kwetiapiny jednocześnie z sokiem grejpfrutowym.

W badaniu z udziałem pacjentów, u których stosowano dawki wielokrotne, prowadzonym w celu określenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (znany induktor enzymów wątrobowych), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Zwiększenie klirensu powodowało zmniejszenie dostępności układowej kwetiapiny (mierzonej jako AUC) do średnio 13% dostępności obserwowanej podczas stosowania samej kwetiapiny; chociaż u niektórych pacjentów obserwowano silniejszy efekt. W

konsekwencji tej interakcji może dojść do zmniejszenia stężenia leku w osoczu i może to wpłynąć na skuteczność leczenia kwetiapiny.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (induktor enzymów mikrosomalnych) prowadziło do znacznego zwiększenia klirensu kwetiapiny (w przybliżeniu 450%). U pacjentów stosujących induktory enzymu wątrobowego leczenie kwetiapiną powinno być rozpoczynane tylko wtedy, gdy lekarz określi, że korzyści z terapii przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia induktorami enzymów wątrobowych. Ważne jest, aby jakiegokolwiek zmiany w leczeniu induktorami enzymów wątrobowych wprowadzać stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić induktory produktami niebędącymi induktorami (np. sodu walproinian) (patrz także punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z lekami przeciwdepresyjnymi: imipraminą (znaną jako inhibitor CYP 2D6) lub fluoksetyną (znaną jako inhibitor CYP 3A4 lub CYP 2D6) nie wykazywało znaczącego wpływu na farmakokinetykę kwetiapiny.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z lekami przeciwpsychotycznymi: rysperydonem lub haloperydolem nie zmieniały znacząco parametrów farmakokinetycznych kwetiapiny. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny zwiększało jednak klirens kwetiapiny o około 70%.

Jednoczesne podawanie kwetiapiny z cymetydyną nie wykazywało znaczącego wpływu na farmakokinetykę kwetiapiny. Farmakokinetyka soli litu nie ulegała zmianie podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny.

Jednoczesne stosowanie kwasu walproinowego i kwetiapiny nie wykazywało znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę obu substancji.

Oficjalne badania nad interakcjami z produktami leczniczymi zwykle stosowanymi w chorobach układu sercowo-naczyniowego nie były prowadzone.

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

Płodność

Brak danych.

Ciąża

Kwetiapinę można stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści dla matki z leczenia przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami dla płodu.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kwetiapiny u kobiet w ciąży. Do chwili obecnej stwierdzono szkodliwego wpływu w badaniach u zwierząt, chociaż możliwy wpływ na oko płodu nie było badane. Obserwowano objawy odstawienia u niemowląt, których matki podczas ciąży przyjmowały kwetiapinę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, w jakim stopniu kwetiapina przenika do mleka kobiecego. Kobiety, które karmią piersią należy poinformować o konieczności unikania karmienia podczas stosowania kwetiapiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Z uwagi na działanie na ośrodkowy układ nerwowy, kwetiapina może wpływać na czynności wymagające uwagi. Należy ostrzec pacjentów przed prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn do czasu poznania reakcji na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia kwetiapiną były senność, zawroty głowy, suchość w ustach, łagodna astenia, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, stosowanie kwetiapiny może powodować zwiększenie masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenię, neutropenię i obrzęk obwodowy.

Wystąpienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny zestawiono w tabeli poniżej.

Częstość występowania została sklasyfikowana w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego Często:	leukopenia ¹
Niezbyt często:	eozynofilia, trombocytopenia
Nieznana:	neutropenia ¹
Zaburzenia układu immunologicznego Niezbyt często:	nadwrażliwość
Bardzo rzadko:	reakcje anafilaktyczne ⁶
Zaburzenia endokrynologiczne Często:	hiperprolaktynemia ¹⁶
Bardzo rzadko:	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często:	Zwiększenie łaknienia
Niezbyt często:	hiponatremia ²⁰
Bardzo rzadko:	cukrzyca ^{1, 5, 6}
Zaburzenia psychiczne Często:	nieprawidłowe sny, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często:	zawroty głowy ^{4, 17} , senność ^{2, 17} , bóle głowy

Często:	omdlenia ^{4, 17} , objawy pozapiramidowe ^{1, 13} , dyzartria
Niezbyt często:	drgawki ¹ , zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy ^{1, 6}
Zaburzenia serca Często:	tachykardia ⁴
Zaburzenia naczyniowe Często:	niedociśnienie ortostatyczne ^{4, 17}
Rzadko:	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ¹
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często:	nieżyt błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo Często:	suchość w ustach
Często:	zaparcia, niestrawność
Niezbyt często:	dysfagia ⁸
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Rzadko:	żółtaczka ⁶
Bardzo rzadko:	zapalenie wątroby ⁶
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo rzadko:	obrzęk naczynioruchowy ⁶ , zespół Stevensa-Johnsona ⁶
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo rzadko:	rabdomioliza
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Niezbyt często:	dysfunkcja seksualna
Rzadko:	priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia menstruacji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często:	objawy odstawienne ^{1, 10}
Często:	łagodna astenia, obrzęk obwodowy, drażliwość
Rzadko:	złośliwy zespół neuroleptyczny ¹
Badania diagnostyczne Bardzo często:	zwiększenie stężenia triglicerydów ¹¹ , zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) ¹² , zmniejszenie

Często:	stężenia cholesterolu HDL ¹⁸ , zwiększenie masy ciała ⁹ , zmniejszenie stężenia hemoglobiny ²¹ .
Niezbyst często:	Zwiększenie aktywności transaminaz (AlAT i AspAT) ³ , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie stężenia glukozy do wartości hiperglikemicznych zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGTP) ³ , zmniejszenie liczby płytek krwi ¹⁴ , wydłużenie odstępu QT ^{1, 13, 19} .

- (1) Patrz punkt 4.4
- (2) Senność występuje zazwyczaj podczas pierwszych dwóch tygodniach leczenia i zwykle ustępuje wraz z kontynuowaniem leczenia kwetiapiną.
- (3) Bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) lub gamma-glutamylotransferazy obserwowano u niektórych pacjentów otrzymujących kwetiapinę. Zwiększona aktywność zwykle powracała do normy podczas dalszego leczenia kwetiapiną.
- (4) Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, blokujących receptory alfa-1 adrenergiczne, kwetiapina może indukować niedociśnienie ortostatyczne z zawrotami głowy, częstoskurcz i u niektórych pacjentów omdlenia, zwłaszcza w początkowym okresie ustalania dawki (patrz punkt 4.4).
- (5) W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano zaostrzenie istniejącej cukrzycy.
- (6) Częstość tych działań niepożądanych określono na podstawie danych po wprowadzeniu leku do obrotu.
- (7) Glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub glikemia po posiłku ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) co najmniej w jednym przypadku.
- (8) Zwiększenie częstości występowania utrudnień w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.
- (9) Opierając się na $> 7\%$ zwiększeniu masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.
- (10) Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii 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) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci < 18 lat).
- (12) Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/ml ($\geq 6,2064$ mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci < 18 lat). 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 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ mmol/l) mężczyźni; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ mmol/l) kobiety w każdym wieku.
- (17) Mogą prowadzić do upadków
- (18) Cholesterol frakcji HDL: < 40 mg/dl ($1,025$ mmol/l) mężczyźni i < 50 mg/dl ($1,282$ mmol/l) kobiety w każdym przypadku.
- (19) Pacjenci, u których stwierdzono odstęp QT w zakresie od < 450 ms do ≥ 450 ms ze zwiększeniem o ≥ 30 ms. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana i zakres u pacjentów, u których nastąpiło znaczące kliniczne zwiększenie odstępu, są porównywalne z wynikiem w grupie placebo.
- (20) Zmiana z > 132 mmol/l do < 132 mmol/l przynajmniej w jednym badaniu

- (21) Zmniejszenie stężenia hemoglobiny to 13 g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn i ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet przynajmniej w jednym badaniu zaobserwowano u 11% pacjentów biorących udział we wszystkich, włączając otwarte, badaniach z zastosowaniem kwetiapiny. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny w dowolnym momencie wynosiło 1,50 g/dl.

Wydłużenie odstępu QT, arytmie komorowe, zespołu nagłej śmierci, zatrzymanie krążenia i częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* odnotowano przy jednoczesnym stosowaniu neuroleptyków i przypadki te są uważane za efekty klasy.

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i placebo, u pacjentów ze schizofrenią lub epizodem manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych była zbliżona w obu grupach (schizofrenia: 7,8% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 8,0% w grupie przyjmującej placebo; epizod manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych: 11,2% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 11,4% w grupie przyjmującej placebo). W krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i kontrolowanych placebo, u pacjentów z epizodem depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę wynosiła 8,9% w porównaniu do 3,8% dla placebo, jednak częstość poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zespołu pozapiramidowego, drżeń, dyskinez, dystonii, niepokoju, samowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychomotorycznej i sztywności mięśni) była ogólnie nieduża i nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup.

Leczenie kwetiapiną związane było z niewielkim, zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy, zwłaszcza całkowitej tyroksyny i wolnej tyroksyny (T_4). Zmniejszenie stężenia całkowitej i wolnej tyroksyny było najbardziej zaznaczone w pierwszych dwóch do czterech tygodniach leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania w trakcie długotrwałego stosowania.. Prawie zawsze zakończenie leczenia kwetiapiną powodowało powrót stężenia całkowitej i wolnej T_4 do wartości prawidłowych, niezależnie od długości leczenia. Niewielkie zmniejszenie wartości całkowitej T_3 i odwróconej T_3 obserwowano tylko po stosowanych wysokich dawkach. Stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG) pozostawał niezmieniony, podobnie jak stężenie hormonu stymulującego tarczycę (TSH); kwetiapina nie powodowała też klinicznie znaczących objawów niedoczynności tarczycy.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)

U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które zostały opisane powyżej u dorosłych. Poniżej podsumowano działania niepożądane, które mogą wystąpić częściej u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub których nie stwierdzono u pacjentów dorosłych.

Częstość występowania została sklasyfikowana w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często:	zwiększenie łaknienia
Badania diagnostyczne Bardzo często:	zwiększenie stężenia prolaktyny ¹ , zwiększenie stężenia krwi ²
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często:	Objawy pozapiramidowe ³

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często:	drażliwość ⁴
---	-------------------------

- (1) Stężenie prolaktyny (pacjenci < 18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l), chłopcy: >26 µg/l (>1130,428 pmol/l), dziewczynki w jakimkolwiek momencie. Mniej niż 1% pacjentów miało zwiększone stężenie prolaktyny >100 µg/l.
- (2) Opierając się na zmianie powyżej klinicznie istotnego progu (na podstawie kryteriów Narodowego Instytutu Zdrowia) lub zwiększenie > 20 mmHg ciśnienia skurczowego, lub > 10 mmHg ciśnienia rozkurczowego w jakimkolwiek pomiarze w dwóch ostrych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży
- (3) Patrz punkt 5.1
- (4) Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, jednak drażliwość u dzieci i młodzieży może wynikać z innych uwarunkowań klinicznych niż u dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniach klinicznych po ciężkim przedawkowaniu dawką 13,6 g i w badaniach po wprowadzeniu produktu na rynek po zastosowaniu mniejszych dawek, takich jak 6 g kwetiapiny podanej pojedynczo, obserwowano przypadki śmiertelne. Jednakże donoszono też o przypadkach przeżycia po ciężkich przedawkowaniach z zastosowaniem dawek do 30 g. Z doświadczeń po wprowadzeniu produktu na rynek wynika, że w bardzo rzadkich przypadkach przedawkowanie kwetiapiny podanej pojedynczo zakończyło się śmiercią, śpiączką lub wydłużeniem odstępu QT.

U pacjentów z uprzednio istniejącymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego ryzyko wystąpienia objawów przedawkowania może być zwiększone (patrz punkt 4.4: Choroby układu sercowo-naczyniowego).

Ogólnie, obserwowane objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania wynikają z nasilonych, znanych działań farmakologicznych substancji czynnej i obejmują senność i uspokojenie, częstoskurcz i niedociśnienie.

Leczenie

Brak swoistej odtrutki dla kwetiapiny. W razie ciężkich objawów przedmiotowych, należy rozważyć możliwość jednoczesnego zatrucia kilkoma lekami; zalecane jest zastosowanie procedur intensywnej opieki medycznej, w tym zapewnienie i podtrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego natlenowania i wentylacji, monitorowanie i podtrzymanie czynności układu sercowo-naczyniowego.

Chociaż zapobieganie wchłonięciu leku po przedawkowaniu nie było badane, płukanie żołądka może być wskazane w przypadku ciężkich zatruc i jeśli jest możliwe jego wykonanie w ciągu jednej godziny po przyjęciu. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego.

Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską z monitorowaniem podstawowych parametrów życiowych, aż do całkowitego powrotu do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne, pochodne diazepiny i oksazepiny.
Kod ATC: N 05 AH 04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej czynny metabolit występujący w osoczu ludzi, norkwetiapina, oddziałują z wieloma receptorami neuroprzekąźnikowych. Zarówno kwetiapina, jak i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotonergicznym ($5HT_2$) i receptorów dopaminergicznym D_1 i D_2 w mózgu. Uznaje się, że działanie antagonistyczne na receptory $5HT_2$ i D_2 , przy znacznej przewadze powinowactwa do receptora $5HT_2$ niż do D_2 , odpowiada za właściwości przeciwpsychotyczne kwetiapiny i mniejsze nasilenie pozapiramidowych działań niepożądanych w porównaniu do typowych neuroleptyków. Ponadto norkwetiapina wykazuje duże powinowactwo do transportera noradrenaliny (ang. NET). Kwetiapina i norkwetiapina mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznym i alfa-1-adrenergicznym, mniejsze zaś do receptorów alfa-2-adrenergicznym i serotoninowym $5HT_{1A}$. Kwetiapina nie wykazuje znaczącego powinowactwa do receptorów cholinergicznym typu muskarynowego ani receptorów benzodiazepinowym.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach na działanie przeciwpsychotyczne, takich jak test odruchu unikania. Hamuje również aktywność agonistów dopaminy, mierzona metodą elektrofizjologiczną lub ocenianą przez obserwację zachowań. Ponadto kwetiapina zwiększa stężenie metabolitów dopaminy (neurochemiczny wskaźnik blokady receptorów D_2).

W badaniach przedklinicznych oceniających pozapiramidowe działania niepożądane stwierdzono, że kwetiapina wykazuje profil nietypowy, różny od standardowych leków przeciwpsychotycznych. Kwetiapina nie powoduje nadwrażliwości receptora D_2 po długotrwałym stosowaniu. W dawkach zapewniających skuteczną blokadę receptorów D_2 działanie kataleptyczne jest nieznaczne. Po długotrwałym stosowaniu kwetiapina wykazuje wybiórcze powinowactwo do układu limbicznego, hamując depolaryzację w neuronach mezolimbicznych, ale nie w neuronach nigrostriatalnym zawierających dopaminę. Kwetiapina podawana doraźnie lub długotrwale w minimalnym stopniu powoduje dystonię u małp kapucynek, uwrażliwionych na haloperydol i nieprzyjmujących wcześniej żadnych produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

W trzech kontrolowanych placebo badaniach u chorych na schizofrenię, w których stosowano różne dawki kwetiapiny, nie stwierdzono różnic między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo pod względem częstości pozapiramidowych działań niepożądanych czy stosowania dodatkowych leków przeciwholinergicznym. W jednym badaniu kontrolowanym placebo, z zastosowaniem ustalonych dawek dobowych kwetiapiny od 75 do 750 mg, nie stwierdzono różnic między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych ani stosowania dodatkowych leków przeciwholinergicznym.

W czterech kontrolowanych placebo badaniach (w dwóch z kwetiapiną stosowaną w monoterapii, a w dwóch podawaną jednocześnie z litem lub diwalproinianem sodu) oceniano skuteczność dawek dobowych do 800 mg kwetiapiny w leczeniu epizodów manii o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu zaburzeń afektywnym dwubiegunowym. Nie stwierdzono różnicy między grupą leczoną kwetiapiną i grupą otrzymującą placebo pod względem częstości objawów pozapiramidowych ani stosowania dodatkowych leków przeciwholinergicznym.

W badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą w przebiegu otępienia, częstość działań niepożądanych związanych z krążeniem mózgowym w grupie leczonej kwetiapiną nie była większa niż w grupie otrzymującej placebo (w przeliczeniu na 100 pacjentolat).

Dwa badania u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich epizodami maniakalnymi wykazały, że kwetiapina stosowana w monoterapii była bardziej skuteczna niż placebo pod względem ograniczenia objawów manii po upływie 3 i 12 tygodni. Brak wyników długotrwałych badań dotyczących skuteczności kwetiapiny w zapobieganiu kolejnym epizodom maniakalnym lub depresyjnym. Dane z badań dotyczących stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z litem lub diwalproinianem w leczeniu umiarkowanie ciężkich do ciężkich epizodów maniakalnym w okresie 3 i 6 tygodni są ograniczone. Mimo to leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Dane te wskazują na występowanie działania

addycyjnego w trzecim tygodniu leczenia. W drugim badaniu nie stwierdzono działania addycyjnego w szóstym tygodniu leczenia.

Mediana dawki kwetiapiny u osób reagujących na leczenie w ostatnim tygodniu wynosiła około 600 mg na dobę, a dawka dobową u około 85% osób reagujących na leczenie mieściła się w przedziale od 400 do 800 mg.

W czterech badaniach klinicznych trwających 8 tygodni u pacjentów z objawami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I i II, leczenie kwetiapiną w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach 300 mg i 600 mg, było znacząco lepsze niż stosowanie placebo odnośnie wartości wyniku: średniej poprawy według skali MADRS i odpowiedzi zdefiniowanej jako przynajmniej 50% poprawy całkowitego wyniku według skali MADRS w porównaniu do wartości uzyskanych na początku badania. Nie stwierdzono różnic w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących kwetiapinę w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach 300 mg i 600 mg.

W przedłużonej obserwacji w dwóch z powyższych badań wykazano, że długotrwałe leczenie kwetiapiną w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach 300 mg i 600 mg, w porównaniu do placebo, było skuteczne w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom zmienionego nastroju stosowano kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój (normotymikami). U pacjentów z nastrojem maniackim, depresyjnym lub mieszanym, połączenie kwetiapiny i normotymiku wykazało większą skuteczność w porównaniu ze stosowaniem samego normotymiku pod względem wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniackiego, depresyjnego lub mieszanego). Kwetiapinę podawano w dawkach od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w leczeniu skojarzonym z solami litu lub kwasem walproinowym.

W długotrwałym (trwającym do 2 lat) badaniu klinicznym oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub objawami mieszanymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych I typu, kwetiapina była bardziej skuteczna niż placebo, jeśli chodzi o wydłużenie czasu do wystąpienia epizodu zaburzenia nastroju, niezależnie od jego rodzaju. W grupie stosującej kwetiapinę stwierdzono 91 osób (22,5%) z przypadkami zaburzeń nastroju, w grupie placebo 208 osób (51,5%) i 95 osób (26,1%) w grupie stosującej produkty litu. U pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie kwetiapiną, porównanie ciągłego leczenia kwetiapiną z wynikami leczenia po zmianie na preparaty litu nie wykazało wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii po podaniu dwa razy na dobę, chociaż jej okres półtrwania wynosi około 7 godzin.

Obserwacje te zostały potwierdzone w badaniu z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), która wykazała, że kwetiapina wiąże się z receptorami 5HT₂ i D₂ przez okres do 12 godzin. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek większych niż 800 mg.

Skuteczność długotrwałego stosowania kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom schizofrenii nie była oceniana w badaniach klinicznych z zastosowaniem ślepej próby. W badaniach otwartych, przeprowadzonych u pacjentów ze schizofrenią, skuteczność kwetiapiny utrzymywała się podczas kontynuacji leczenia u pacjentów, którzy wykazywali początkową odpowiedź na lek, co wskazuje na skuteczność długotrwałego leczenia.

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

wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilów między $\geq 0,5$ i $< 1,0 \times 10^9/l$ wynosiła 0,75% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0,11% u pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)

W 3-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym leczenia manii (n=284 pacjentów z USA w wieku od 10 do 17 lat), badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny. U około 45% pacjentów rozpoznano również ADHD. Przeprowadzono również 6-tygodniowe kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat). Z obu badań wykluczono pacjentów z rozpoznaniem brakiem reakcji na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczynano od dawki 50 mg na dobę i od 2. dnia zwiększano dawkę do 100 mg na dobę. Dawkę stopniowo zwiększano do docelowej (mania 400–600 mg na dobę, schizofrenia 400–800 mg na dobę) dodając 100 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach.

W badaniach dotyczących manii różnica w średniej zmianie LS (*metoda najmniejszych kwadratów*) w skali YMRS w punktacji ogólnej (*Young Mania Rating Scale*) (aktywne leczenie minus placebo) w porównaniu do wartości wyjściowych wyniosła – 5,21 w grupie leczonych produktem Seroquel w dawce 400 mg na dobę i – 6,56 po dawce 600 mg/dobę. Wskaźnik odpowiedzi (poprawa w skali YMRS $\geq 50\%$) wyniósł 64% w grupie lezonej kwetiapiną w dawce 400 mg na dobę, 58% w grupie, gdzie podawana była dawka 600 mg na dobę, i 37% w grupie stosującej placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii różnica w średniej zmianie LS w skali PANSS w punktacji ogólnej (aktywne leczenie minus placebo) wyniosła – 8,16 w grupie lezonej kwetiapiną w dawce 400 mg na dobę i – 9,29 w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 800 mg na dobę. Nie wykazano przewagi ani w grupie lezonej dawką 400 mg/dobę, ani 800 mg na dobę w porównaniu z placebo pod względem odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie (odpowiedź zdefiniowana jako $\geq 30\%$ redukcja w porównaniu z wartościami wyjściowymi w skali PANSS w punktacji ogólnej). Zarówno w przypadku badań dotyczących manii, jak i schizofrenii, stosowanie wyższych dawek związane było z niższym liczbowo wskaźnikiem odpowiedzi

Nie są dostępne dane dotyczące postępowania w celu zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Dodatkowe dane uzyskano z 26-tygodniowego otwartego badania będącego kontynuacją badania klinicznego (n=380 pacjentów) przy zastosowaniu kwetiapiny w dawkach od 400 do 800 mg na dobę. Stwierdzano zwiększenie ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, a zwiększenie apetytu, objawy pozapiramidowe i zwiększone stężenie prolaktyny były obserwowane częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.4 i 4,8).

Objawy pozapiramidowe

W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u pacjentów w wieku od 13 do 17 lat ze schizofrenią, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% dla kwetiapiny i 5,3% dla placebo, chociaż częstość poszczególnych objawów (np. akatyzja, drżenia, zespół pozapiramidowy, hipokinezya, niepokój, nadreaktywność ruchowa, sztywność mięśni, dyskinezy) nie przekraczała 4,1% w żadnej z badanych grup. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) z manią w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 3,6% dla kwetiapiny i 1,1% dla placebo. W długotrwałym, otwartym badaniu nad zastosowaniem kwetiapiny w przebiegu schizofrenii i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych (EPS) wymagających interwencji medycznej wynosiła 10%.

Zwiększenie masy ciała

W krótkotrwałych badaniach klinicznych u pacjentów pediatrycznych (od 10 do 17 lat) 17% pacjentów leczonych kwetiapiną i 2,5% placebo zwiększyło masę ciała $\geq 7\%$ ich wagi. W celu uwzględnienia prawidłowego wzrostu w dłuższym okresie, przyjęto, jako miernik klinicznie istotnej zmiany, zwiększenie o przynajmniej 0,5 standardowego odchylenia od wartości początkowych dla BMI. Po 26 tygodniach leczenia kwetiapiną 18,3% pacjentów spełniło to kryterium.

Samobójstwa lub 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 zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi łączna częstość przypadków związanych z samobójstwem wynosiła 1% (2/193) dla kwetiapiny i 0% (0/90) dla placebo u pacjentów poniżej 18. roku życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym kwetiapina jest dobrze wchłaniana i w znacznym stopniu metabolizowana. Spożycie pokarmu nie zmniejsza znacząco biodostępności kwetiapiny. Kwetiapina wiąże się z białkami osocza w około 83%. Największe molowe stężenie w stanie stacjonarnym czynnego metabolitu, norkwetiapiny, stanowi 35% stężenia kwetiapiny. Okresy półtrwania kwetiapiny i norkwetiapiny w fazie eliminacji wynoszą, odpowiednio, około 7 i 12 godzin.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny ma charakter liniowy w zalecanym zakresie dawek. Kinetyka kwetiapiny jest taka sama u mężczyzn i kobiet.

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

U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m²) średni klirens osoczowy kwetiapiny był zmniejszony o około 25%, chociaż indywidualne wartości klirensu pozostawały w przedziale wartości stwierdzanych u osób zdrowych. Mniej niż 5% średniej dawki frakcji wolnej kwetiapiny i czynnego metabolitu osoczowego (norkwetiapiny) wydalone jest w moczu.

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu kwetiapiny znakowanej radioizotopem mniej niż 5% podanej substancji wydalone jest w postaci niezmienionej w moczu lub w kale. Około 73% radioaktywności wykrywane jest w moczu, a 21% w kale. U osób z zaburzeniami czynności wątroby (stabilna marskość poalkoholowa) średni klirens osoczowy kwetiapiny jest zmniejszony o około 25%. Ponieważ kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby można oczekiwać zwiększenia stężenia leku w osoczu i może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* potwierdziły, że izoenzym CYP3A4 jest podstawowym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem układu cytochromu P450. Izoenzym CYP3A4 bierze główny udział w wytwarzaniu i eliminacji norkwetiapiny.

Stwierdzono, że *in vitro* kwetiapina i niektóre jej metabolity (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4, należących do układu cytochromu P450, ale tylko w stężeniach około 5 do 50 razy większych od stężeń występujących po zastosowaniu u ludzi dawek dobowych od 300 do 800 mg. Na podstawie wyników badań *in vitro* jest mało prawdopodobne, aby kwetiapina mogła powodować klinicznie istotne zahamowanie zależnego od cytochromu P450 metabolizmu innych leków stosowanych w tym samym czasie. Badania na zwierzętach wskazują, że kwetiapina może pobudzać aktywność enzymów cytochromu P450. Z drugiej strony, specyficzne badanie interakcji u pacjentów z psychozą nie wykazało zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)

Poddano analizie dane z badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem 9 dzieci w wieku 10–12 lat i 12 młodych pacjentów stosujących ustalone dawki 400 mg kwetiapiny 2 razy na dobę. W stanie stacjonarnym i przy stałym dawkowaniu stężenie w osoczu kwetiapiny u dzieci i młodzieży (od

10 do 17 lat) było na ogół podobne, jak u pacjentów dorosłych, chociaż C_{max} u dzieci było w górnej wartości obserwowanej u dorosłych. Wartości AUC i C_{max} czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, w przybliżeniu odpowiednio 62% i 49 % u dzieci (10-12 lat) oraz odpowiednio 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat) w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie wykazano oznak działania genotoksycznego w szeregu badań *in vitro* i *in vivo*. Badania na zwierzętach wykazały zmiany po klinicznie znaczącej ekspozycji, choć nie potwierdzono ich w długotrwałych badaniach klinicznych.

U szczurów stwierdzono złogi barwnikowe w tarczycy; u małp z gatunku *Cynomolgus* - przerost komórek pęcherzykowych tarczycy wraz ze zmniejszeniem stężenia T_3 w osoczu, stężenia hemoglobiny oraz liczby erytrocytów i leukocytów; u psów - zmętnienie soczewki i zaćmę. Dane te należy uwzględnić w analizie korzyści i ryzyka u pacjentów leczonych kwetiapiną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K29-32

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Karboksymetylokskrobia sodowa (typ A)

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka

Opadry II White 33G28435 o składzie:

Hypromeloza 6cP

Laktoza jednowodna

Makrogol 3350

Triacetyna

Tytanu dwutlenek (E171)

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 produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (PVC/PVDC/Al, PVC/Al.)

Pojemniki do tabletek (HDPE)

Wielkości opakowań:

Blistry:

Poetra 200 mg tabletki powlekane: 30, 60, 90, 100 tabletek

Pojemniki do tabletek:

Poetra 200 mg tabletki powlekane: 250 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd
980 Great West Road
Brentford, Middlesex, TW8 9GS
Wielka Brytania

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

16110

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

29.10.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.02.2013