

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ketipinor, 25 mg, tabletki powlekane
Ketipinor, 100 mg, tabletki powlekane
Ketipinor, 200 mg, tabletki powlekane
Ketipinor, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

25 mg tabletki: każda tabletka powlekana zawiera 25 mg kwetiapiny - *Quetiapinum* (w postaci fumaranu).
100 mg tabletki: każda tabletka powlekana zawiera 100 mg kwetiapiny - *Quetiapinum* (w postaci fumaranu).
200 mg tabletki: każda tabletka powlekana zawiera 200 mg kwetiapiny - *Quetiapinum* (w postaci fumaranu).
300 mg tabletki: każda tabletka powlekana zawiera 300 mg kwetiapiny - *Quetiapinum* (w postaci fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (20,7 mg w tabletkach 100 mg, 41,4 mg w tabletkach 200 mg i 62,1mg w tabletkach 300mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Ketipinor 25 mg: brązowe lub ciemnoróżowe, okrągłe, wypukłe tabletki powlekane, o średnicy 6 mm, z wytłoczonym 'OR41' po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie..
Ketipinor 100 mg: jasnożółte, okrągłe, wypukłe tabletki powlekane, o średnicy 8 mm, z wytłoczonym 'OR411' po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.
Ketipinor 200 mg: białe, okrągłe, wypukłe tabletki powlekane, o średnicy 11 mm, z wytłoczonym 'OR412' po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.
Ketipinor 300 mg: białe, tabletki powlekane o kształcie kapsułki, o długości 19 mm, z wytłoczonym 'OR413' po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie schizofrenii.
- Leczenie umiarkowanych lub ciężkich epizodów maniakalnych związanych z chorobą dwubiegunową.
- Leczenie epizodów ciężkiej depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej.
- Zapobieganie nawrotom u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi oraz u pacjentów z epizodami maniakalnymi lub depresyjnymi reagujących na leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Ketipinor może być podawany z posiłkiem lub bez posiłku.

Dorośli

W *leczeniu schizofrenii* Ketipinor powinien być stosowany dwa razy na dobę: całkowita dawka dobową przez pierwsze 4 dni leczenia wynosi:

dzień 1.	50 mg
dzień 2.	100 mg
dzień 3.	200 mg
dzień 4.	300 mg

Począwszy od dnia 4., dawkę należy stopniowo zwiększać do zwykłego skutecznego zakresu dawek od 300 do 450 mg na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u danego pacjenta dawkę można skorygować w zakresie od 150 do 750 mg na dobę.

W *leczeniu epizodów maniakalnych związanych z chorobą dwubiegunową* Ketipinor powinien być stosowany dwa razy na dobę: całkowita dawka dobową przez pierwsze 4 dni leczenia wynosi:

dzień 1.	100 mg
dzień 2.	200 mg
dzień 3.	300 mg
dzień 4.	400 mg

Dalsze dawki aż do 800 mg na dobę w dniu 6. powinny być zwiększane o nie więcej niż 200 mg na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u danego pacjenta dawkę można skorygować w zakresie od 200 do 800 mg na dobę. Zwykła skuteczna dawka mieści się w zakresie od 400 mg do 800 mg na dobę.

W *leczeniu epizodów depresyjnych w chorobie dwubiegunowej* Ketipinor powinien być stosowany raz na dobę przed snem: całkowita dawka dobową przez pierwsze 4 dni leczenia wynosi:

dzień 1.	50 mg
dzień 2.	100 mg
dzień 3.	200 mg
dzień 4.	300 mg

Zalecana dawka dobową to 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu w grupie przyjmującej dawkę 600 mg w porównaniu z grupą przyjmującą 300 mg (patrz punkt 5.1). W pojedynczych przypadkach korzystne jest stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby dwubiegunowej. U niektórych pacjentów, w przypadku tolerancji, w badaniach klinicznych wykazano możliwość rozważenia zmniejszenia dawki do minimum 200 mg.

Zapobieganie nawrotom w chorobie dwubiegunowej

Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie kwetiapiną w ostrej chorobie dwubiegunowej, powinni kontynuować przyjmowanie kwetiapiny w tej samej dawce przed snem, aby zapobiegać nawrotom epizodów maniakalnych, maniakalno-depresyjnych i depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej. Dawka może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę, podawane dwa razy na dobę. Ważne jest, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejsze skuteczne dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych, należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u osób w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie podawania.

Może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki kwetiapiny i podawanie mniejszej dawki dobowej w porównaniu do dawek stosowanych u młodszych pacjentów zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. Średni klirens osoczowy kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30 do 50% w porównaniu do wartości u młodszych pacjentów.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów powyżej 65 roku życia z epizodami depresyjnymi występującymi w przebiegu choroby dwubiegunowej.

Dzieci i młodzież

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

Niewydolność nerek

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

Niewydolność wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania kwetiapiny pacjentom z rozpoznaną niewydolnością wątroby, szczególnie podczas rozpoczynania leczenia. U pacjentów ze zdiagnozowaną niewydolnością wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg/dobę. Dawkę tę można zwiększać codziennie o 25 lub 50 mg /dobę do dawki skutecznej, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie z inhibitorami cytochromu P450 3A4, takimi 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

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

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 roku życia)

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia ze względu na brak danych wspierających stosowanie w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne z zastosowaniem kwetiapiny wykazały, że poza znanym profilem bezpieczeństwa określonym u dorosłych (patrz punkt 4.8) niektóre działania niepożądane występowały z większą częstością u dzieci i młodzieży w porównaniu do dorosłych (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy i objawy pozapiramidowe) a jedno z nich nie zostało wcześniej zaobserwowane w badaniach przeprowadzanych z udziałem dorosłych (wzrost ciśnienia krwi). Zaobserwowano również zmiany w wynikach badań czynności tarczycy u dzieci i młodzieży.

Ponadto, nie badano bezpieczeństwa długotrwałego stosowania wykraczającego poza 26 tygodni przyjmowania leku, w tym wpływu na wzrost i dojrzewanie dzieci i młodzieży przy długotrwałym leczeniu kwetiapiną. Nie jest znany także długoterminowy wpływ na ich rozwój poznawczy i behawioralny.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży leczonych kwetiapiną, wykazano, że stosowanie kwetiapiny było związane z większą częstością występowania

objawów pozapiramidowych (ang. Extrapyramidal Symptoms, EPS), w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo leczonych na schizofrenię i chorobę dwubiegunową (patrz punkt 4.8).

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w chorobie dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstwa (zachowań samobójczych). Ryzyko to utrzymuje się aż do istotnej remisji. Ponieważ poprawa może nie wystąpić w trakcie kilku pierwszych tygodni leczenia, pacjenci powinni być ściśle monitorowani do czasu wystąpienia takiej poprawy. Z ogólnych doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Ponadto, lekarz powinien rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych po nagłym przerwaniu leczenia kwetiapiną, biorąc pod uwagę czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą. Inne zaburzenia psychiczne, w których zalecana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

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

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

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

Objawy pozapiramidowe:

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome*, EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkty 4.8 i 5.1).

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

Dyskinezy późne:

Dyskinezy późne to zespół potencjalnie nieodwracalnych, niekontrolowanych ruchów mimowolnych, które mogą wystąpić u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, w tym kwetiapiną. Jeśli wystąpią oznaki i objawy późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie

stosowania produktu Ketipinor. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub rozwinąć po przerwaniu terapii (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną było związane z występowaniem senności i innych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z depresją dwubiegunową, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały przede wszystkim łagodne do umiarkowanego nasilenie. Pacjenci z depresją dwubiegunową u których występuje senność o ciężkim nasileniu mogą wymagać częstszej kontroli lekarskiej podczas pierwszych 2 tygodni od wystąpienia objawów senności, lub do czasu wystąpienia poprawy, i może być potrzebne rozważenie przerwania leczenia.

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

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Ketipinor należy ostrożnie stosować u osób z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu lub innymi schorzeniami predysponującymi do wystąpienia niedociśnienia. Ketipinor może powodować niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki leku i dlatego należy rozważyć podawanie mniejszej dawki lub bardziej stopniowe zwiększanie dawki leku, jeśli wystąpi ten objaw. Należy rozważyć łagodniejszy schemat zwiększania dawki u pacjentów z chorobami układu krążenia.

Napady padaczkowe

Podczas kontrolowanych badań klinicznych nie stwierdzono różnic w częstości występowania napadów padaczkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub placebo. Brak dostępnych danych na temat częstotliwości występowania napadów padaczkowych u pacjentów z padaczką w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z napadami padaczki w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

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

Ciężka neutropenia

Ciężka neutropenia (liczba neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$) była zgłaszana niezbyt często podczas badań klinicznych. Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Nie było bezpośredniego związku zależnego od dawki. W trakcie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu rozpoznanie leukopenii i (lub) neutropenii skutkowało zaprzestaniem terapii z zastosowaniem kwetiapiny. Prawdopodobne czynniki ryzyka występowania neutropenii to: wcześniej istniejąca mała liczba białych krwinek (WBC) oraz przyjmowanie w przeszłości leków powodujących neutropenię. Kwetiapinę należy odstawić u pacjentów, u których liczba neutrofili wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Pacjentów należy obserwować pod względem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia oraz obserwować liczbę neutrofili (aż do przekroczenia liczby $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Interakcje

Patrz też punkt 4.5.

Równoczesne stosowanie kwetiapiny z lekami silnie indukującymi enzymy wątrobowe, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu krwi, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko wówczas, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przeważają nad ryzykiem wynikającym z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby jakakolwiek zmiana schematu stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe była wprowadzana stopniowo i jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinianem sodu).

Masa ciała

Obserwowano przyrost masy ciała u pacjentów, którzy byli leczeni kwetiapiną. Powinni być oni monitorowani i odpowiednio leczeni zgodnie z wytycznymi stosowanymi do leków przeciwpsychotycznych (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia

Rzadko zgłaszano wystąpienie hiperglikemii i/lub rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zalecane jest odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego zgodnie z wytycznymi stosowanymi do leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci leczeni jakimkolwiek lekiem przeciwpsychotycznym, w tym kwetiapiną, powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia oznak i objawów hiperglikemii, (takich jak zwiększone pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie) oraz pacjenci z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia kontroli glukozy. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Lipidy

W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, LDL i całkowitego cholesterolu oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL w połączeniu z kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Należy leczyć we właściwy sposób zmiany gospodarki lipidowej.

Ryzyko metaboliczne

Biorąc pod uwagę zmiany masy ciała, stężenia we krwi glukozy (patrz hiperglikemia) i lipidów obserwowane podczas badań klinicznych u pacjentów (włączając osoby z prawidłowymi wartościami wyjściowymi) może wystąpić pogorszenie profilu ryzyka metabolicznego, które należy odpowiednio leczyć (patrz również punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

Stosowanie kwetiapiny w badaniach klinicznych i zgodnie z zaleceniami wymienionymi w tej Charakterystyce Produktu Leczniczego, nie wiązało się z trwałym wydłużeniem odstępu QT. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapinę stosuje się u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy także zachować ostrożność, jeśli kwetiapinę stosuje się jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT, lub w połączeniu z lekami przeciwpsychotycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku,

u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Ostre objawy odstawienia

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy oraz drażliwość. Zaleca się stopniowe odstawianie leku przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi związanymi z demencją

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów z objawami psychotycznymi związanymi z demencją.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach w populacji pacjentów z demencją, leczonych pewnymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, zaobserwowano około 3-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych grupach pacjentów. Kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru.

Meta-analiza atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi związanymi z demencją występuje zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Jednak w dwóch 10-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach kwetiapiny przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710; średnia wieku: 83 lata; przedział wiekowy: 56–99 lat), śmiertelność w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiła 5,5 % w porównaniu do 3,2 % w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny śmierci pacjentów w tych badaniach były różne, odpowiadały spodziewanym dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie można ustalić związku przyczynowego pomiędzy leczeniem kwetiapiną a zgonami pacjentów w podeszłym wieku z demencją.

Dysfagia

Zgłaszano przypadki wystąpienia zaburzeń połykania (patrz punkt 4.8) podczas stosowania kwetiapiny. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Choroby zakrzepowo-zatorowej żył (ChZZŻ)

Zgłaszano przypadki choroby zakrzepowo-zatorowej żył (ChZZŻ) podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych. W związku ze zwiększonym ryzykiem występowania ChZZŻ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi należy najpierw zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka wystąpienia ChZZŻ u pacjenta przed przystąpieniem do leczenia oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym Ketipinor oraz zastosować odpowiednie działania zapobiegawcze.

Zapalenie trzustki

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu odnotowano przypadki zapalenia trzustki. Ze zgłoszeń odnotowanych po wprowadzeniu do obrotu wynika, że u wielu pacjentów występowały czynniki związane z ryzykiem zapalenia trzustki, takie jak podwyższony poziom trójglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe oraz spożycie alkoholu, choć nie wszystkie przypadki były powiązane z czynnikami ryzyka.

Dodatkowe informacje

Dane na temat stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z walproinianem sodu lub litem w leczeniu ostrych umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii są ograniczone, jednak terapia łączna była dobrze tolerowana (patrz punkty 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne.

Tabletki produktu leczniczego Ketipinor 100 mg, 200 mg i 300 mg zawierają laktozę jednowodną (patrz punkt 2). Pacjenci z rzadkimi zaburzeniami dziedzicznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ze względu na wpływ kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny jednocześnie z innymi produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy jak również z alkoholem.

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

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych podawanych pacjentom w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (znanym lekiem indukującym enzymy wątrobowe), jednoczesne podanie karbamazepiny znacząco zwiększyło klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzoną na podstawie wartości AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji stężenie kwetiapiny w osoczu może być mniejsze, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną.

Równoczesne podawanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało znaczne zwiększanie klirensu kwetiapiny o około 450%.

Wprowadzenie leczenia kwetiapiną u pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe należy brać pod uwagę jedynie wtedy, jeżeli w opinii lekarza korzyści z zastosowania leku przewyższają ryzyko przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany stosowania leku indukującego enzymy przeprowadzać stopniowo, a jeśli zachodzi taka potrzeba, był on zastąpiony innym lekiem nie wpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinianem sodu) (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa istotnym zmianom podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych, takich jak imipramina (znany inhibitor CYP2D6) lub fluoksetyna (znany inhibitor CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa istotnym zmianom podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwpyschotycznych takich jak rysperydon lub haloperydol. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny powodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie ulegała zmianom podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie ulegała zmianom podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie uległa istotnym klinicznie zmianom podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Retrospektywne badanie u dzieci i młodzieży leczonych przy

użyciu walproinianu, kwetiapiny lub obu leków wykazało zwiększone występowanie przypadków leukopenii i neutropenii w grupie otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z grupami leczonymi monoterapią.

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji z produktami leczniczymi zazwyczaj stosowanymi w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami mogącymi powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstę QT.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności kwetiapiny u kobiet w ciąży. Dotychczas nic nie wskazuje na szkodliwość w badaniach na zwierzętach, jednak nie badano możliwego wpływu na oko płodu. Dlatego Ketipinor można stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści dla matki są większe niż ryzyko dla płodu. Noworodki, narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym na produkt leczniczy Ketipinor) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia leku, które mogą zmieniać się w zależności od ciężkości przebiegu oraz czasu trwania porodu. Zgłaszano przypadki takie jak: pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zaburzenia oddechowe lub zaburzenia związane z karmieniem u noworodków. W związku z tym należy stosować ścisły monitoring noworodków (patrz punkt 4.8).

Laktacja

Istnieją opublikowane doniesienia potwierdzające przenikanie kwetiapiny do mleka kobiecego, jednak podawany w publikacjach stopień przenikania nie jest jednolity.

Kobietom karmiącym piersią należy zatem doradzać, żeby unikały karmienia piersią podczas stosowania leku Ketipinor.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kwetiapina wywiera wpływ na czynność układu nerwowego, zatem może zaburzać wykonywanie czynności, które wymagają pełnej sprawności psychicznej. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu, dopóki nie jest znana indywidualna wrażliwość pacjenta na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi kwetiapiny są: senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niewielkie osłabienie, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych ze stosowaniem kwetiapiny były powiązane: zwiększenie masy ciała, omdlenie, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia i obrzęki obwodowe.

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem kwetiapiną przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z układem zalecanym przez Radę Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (*CIOMS III Working Group; 1995*).

Częstość występowania działań niepożądanych sklasyfikowano w następujący sposób: 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 ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ²³	Leukopenia ^{1,27} , obniżona liczba neutrofili, podwyższona liczba eozynofili ²⁸	Małopłytkowość, anemia, obniżona liczba płytek krwi ¹⁴	Agranulocytoza ²⁹		Neutropenia ¹
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (włączając alergiczne reakcje skórne)		Reakcje anafilaktyczne ⁶	
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia ¹⁶ , obniżenie całkowitej T ₄ , obniżenie wolnej T ₄ , obniżenie całkowitej T ₃ , podwyższenie TSH ²⁵	Obniżenie wolnej T ₃ ²⁵ , niedoczynność tarczycy ²²		Niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Wzrost poziomu trójglicerydów w surowicy ^{11, 31} , wzrost całkowitego cholesterolu (głównie LDL) ^{12, 31} , spadek poziomu HDL ^{18, 31} , przyrost wagi ^{9, 31}	Zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do wartości hiperglikemicznych ^{7, 31}	Hiponatremia ²⁰ , cukrzyca ^{1, 5, 6}	Zespół metaboliczny ³⁰		

Zaburzenia psychiczne		Niezwyczajne sny i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze ²¹		Somnambulizm oraz reakcje powiązane, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenia odżywiania		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy ^{4,17} , senność ^{2,17} , bóle głowy	Omdlenia ^{4,17} , objawy pozapiramidowe ^{1,22} , dyzartria	Napady padaczkowe ¹ , zespół niespokojnych nóg, dyskinezy późne ^{1,6}			
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie				
Zaburzenia serca		Tachykardia ⁴ , kołatanie serca ²⁴	Wydłużenie odstępu QT ^{1,13,19} , bradykardia ³³			
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne ^{4,17}		Choroba zakrzepowo-zatorowa żył ¹		
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Katar, duszność ²⁴				
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zaparcia, niestrawność, wymioty ²⁶	Trudności w przełykaniu ⁸	Zapalenie trzustki ¹		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Podwyższone wartości transaminaz w surowicy (ALT, AST) ³ , podwyższone wartości gamma-GT ³		Żółtaczką ⁶ , zapalenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Obrzęk naczyniowy ⁶ ,	Martwica toksyczno-

					zespół Stevensa-Johnsona ⁶	rozpływna naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						Zespół odstawienia leku u noworodka ³²
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia seksualne	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy odstawienia (przerwania podawania) ^{1,10}	Niewielkie osłabienie, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia		
Badania				Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi ¹⁵		

(1) Patrz punkt 4.4.

(2) Może wystąpić senność, zwłaszcza w pierwszych dwóch tygodniach leczenia; zazwyczaj ustępuje ona w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.

(3) U niektórych pacjentów otrzymujących kwetiapinę obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) lub gamma-GT w surowicy (zmiana z wartości normalnych do wartości przekraczających trzykrotnie górną granicę normy w dowolnym czasie). Nieprawidłowości te zazwyczaj ustępowały w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.

(4) Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych wykazujących działanie polegające na blokowaniu receptora adrenergicznego alfa1, kwetiapina może powodować niedociśnienie ortostatyczne, powiązane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniem, zwłaszcza w początkowym okresie zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.4).

(5) W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano zaostrzenie występującej wcześniej cukrzycy.

- (6) Obliczenia częstości występowania niepożądanych działań leku wzięto tylko z badań po wprowadzeniu do obrotu.
- (7) Stężenie glukozy na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub stężenie glukozy po posiłku ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) przy co najmniej jednym pomiarze.
- (8) Wzrost częstości występowania trudności w przełykaniu w powiązaniu ze stosowaniem kwetiapiny vs. placebo został zaobserwowany jedynie w badaniach klinicznych dotyczących depresji w chorobie dwubiegunowej.
- (9) W oparciu o $> 7\%$ zwiększenie w stosunku do wyjściowej wartości masy ciała. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia.
- (10) Następujące objawy odstawienne obserwowano najczęściej w ostrych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych w monoterapii, do których należały objawy odstawienia, takie jak: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość występowania tych reakcji znacząco się zmniejszyła po 1 tygodniu od odstawienia przerwania leczenia.
- (11) Triglicerydy $\geq 2,258$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (pacjenci ≥ 18 lat) lub $\geq 1,694$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) (pacjenci < 18 lat) co najmniej jeden raz.
- (12) Cholesterol $\geq 6,2064$ mmol/l (≥ 240 mg/dl) (pacjenci ≥ 18 lat) lub $\geq 5,172$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (pacjenci < 18 lat) co najmniej jeden raz. Wzrost stężenia cholesterolu LDL o $\geq 0,769$ mmol/l (≥ 30 mg/dl) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana wśród pacjentów, u których wzrost ten wystąpił wyniosła $\geq 1,07$ mmol/l ($> 41,7$ mg/dl).
- (13) Patrz tekst poniżej.
- (14) Płytki krwi $\leq 100 \times 10^9/l$ co najmniej jeden raz.
- (15) Na podstawie badania klinicznego raporty działań niepożądanych o wzroście kinazy kreatynowej we krwi nie wiążą się ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
- (16) Stężenia prolaktyny (pacjenci w wieku > 18 lat): $> 869,56$ pmol/l (> 20 μ g/l) mężczyźni; $> 1304,34$ pmol/l (> 30 μ g/l) kobiety w dowolnym momencie.
- (17) Mogą prowadzić do upadków.
- (18) Cholesterol HDL: $< 1,025$ mmol/l (< 40 mg/dl) mężczyźni; $< 1,282$ mmol/l (< 50 mg/dl) kobiety w dowolnym momencie.
- (19) Odsetek u pacjentów, u których odcinek QTc zmienia się od < 450 ms do ≥ 450 ms z ≥ 30 ms wzrostem. W kontrolowanych placebo badaniach z udziałem kwetiapiny średnia zmiana oraz odsetek pacjentów, u których zmiana ta miała istotny klinicznie poziom są podane dla kwetiapiny i placebo.
- (20) Zmiana z > 132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l, co najmniej jeden raz.
- 21) Opisywano również przypadki myśli i zachowań samobójczych w trakcie leczenia kwetiapiną oraz we wczesnym okresie po odstawieniu leku (patrz punkty 4.4 i 5.1).
- (22) Patrz punkt 5.1.
- (23) We wszystkich badaniach, łącznie z przedłużeniem badań o charakterze otwartym, przynajmniej raz odnotowano spadek poziomu hemoglobiny do wartości $\leq 8,07$ mmol/l (≤ 13 g/dl) u mężczyzn i $7,45$ mmol/l (≤ 12 g/dl) u kobiet wśród 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę. U tych pacjentów średni maksymalny spadek stężenia hemoglobiny w dowolnym czasie wynosił 15 g/l.

(24) Doniesienia te pojawiały się często w kontekście tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego i / lub podstawowej choroby serca / układu oddechowego.

(25) W oparciu o zmiany od prawidłowych wartości wyjściowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie w trakcie wszystkich badań. Zmiany całkowitej T_4 , wolnej T_4 , całkowitej T_3 i wolnej T_3 definiowane są jako $<0,8 \times$ dolnej granicy normy (pmol/l), a zmiany wartości TSH jako >5 mIU/l w dowolnym czasie.

(26) W oparciu o podwyższoną częstotliwość wymiotów u osób starszych (≥ 65 rok życia).

(27) W oparciu o zmiany od prawidłowych wartości wyjściowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie w trakcie wszystkich badań. Zmiany w WBC (białych krwinkach) są definiowane jako $\leq 3 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym czasie.

(28) W oparciu o zmiany od prawidłowych wartości wyjściowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie w trakcie wszystkich badań. Zmiany liczby eozynofili są definiowane jako $>1 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym czasie.

(29) Zmiana liczby neutrofilów z wartości $\geq 1,5 \times 10^9/l$ wyjściowo na wartości $<0,5 \times 10^9/l$ w dowolnym czasie podczas leczenia.

(30) W oparciu o zgłoszenia zdarzeń niepożądanych o charakterze zespołu metabolicznego ze wszystkich badań klinicznych dotyczących kwetiapiny.

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

(32) Patrz punkt 4.6.

(33) Może wystąpić na początku lub niedługo po rozpoczęciu leczenia i być związana z wystąpieniem niedociśnienia i (lub) omdleniem. Częstość występowania określono na podstawie zgłoszeń działań niepożądanych obejmujących bradykardię i zdarzenia powiązane we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.

W trakcie stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT, arytmie komorowe, nagłą niewyjaśnioną śmierć, zatrzymanie serca oraz *torsades de pointes*, które uważa się za działania specyficzne dla grupy.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 roku życia)

Te same działania niepożądane opisane powyżej dla osób dorosłych powinny być brane pod uwagę w przypadku dzieci i młodzieży. Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane, które występują w kategorii wyższej częstotliwości u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) niż w populacji osób dorosłych lub działania niepożądane, które nie zostały stwierdzone w populacji dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Wzrost apetytu

Badania diagnostyczne

Bardzo często: Zwiększenie stężenia prolaktyny¹, wzrost ciśnienia krwi²

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Objawy pozapiramidowe

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Drażliwość

- (1) Stężenia prolaktyny (pacjenci < 18 lat): > 869,56 pmol/l (> 20 µg/l) mężczyźni;
> 1130,428 pmol/l (> 26 µg/l) kobiety w dowolnym momencie. U mniej niż 1 % pacjentów wystąpił wzrost do poziomu prolaktyny > 100 µg/l.
- (2) Na podstawie zmian powyżej istotnych klinicznie progów (zaczepnięte z kryteriów Narodowych Instytutów Zdrowia) lub wzrost > 20 mmHg dla ciśnienia skurczowego lub > 10 mmHg dla rozkurczowego ciśnienia krwi w dowolnym czasie w dwóch ostrych (3-6 tygodni), kontrolowanych placebo badaniach u dzieci i młodzieży.
- (3) Patrz punkt 5.1.
- (4) Uwaga: Częstość jest zgodna z obserwowaną u dorosłych, jednak drażliwość może być związana z innymi implikacjami klinicznymi u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem „krajowego systemu zgłaszania”.

4.9 Przedawkowanie

Opisywane objawy przedmiotowe i podmiotowe zazwyczaj odpowiadały nasilonemu znanemu działaniu farmakologicznemu substancji czynnej, były to: senność i uspokojenie, tachykardia i niedociśnienie tętnicze.

Zgłaszano przypadki zgonów, w badaniach klinicznych po ciężkim przedawkowaniu po przyjęciu 13,6 grama, oraz po wprowadzeniu leku do obrotu po przyjęciu niskiej dawki 6 gramów samej kwetiapiny. Jednakże zgłoszono również przypadek powrotu do zdrowia po ciężkim przedawkowaniu, po przyjęciu leku w dawce 30 gramów. W badaniach po wprowadzeniu do obrotu opisywano przypadki przedawkowania samej kwetiapiny prowadzące do zgonu lub śpiączki. Ponadto odnotowano następujące zdarzenia w sytuacji przedawkowania kwetiapiny stosowanej w monoterapii: wydłużenie odstępu QT, drgawki, stan padaczkowy, rabdomioliza, depresja układu oddechowego, zatrzymanie moczu, splątanie, majaczenie i / lub pobudzenie.

Pacjenci z wcześniej istniejącymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia objawów przedawkowania (patrz punkt 4.4, Choroby układu sercowo-naczyniowego).

Leczenie przedawkowania

Nie istnieje specyficzna odtrutka dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Pacjent powinien być leczony w oddziale intensywnej terapii. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych, odpowiednie natlenowanie krwi i wentylację, jak również monitorowanie i leczenie zaburzeń czynności układu krążenia. W ciężkim zatruciu należy rozważyć płukanie żołądka i jeśli to możliwe do wykonania w ciągu jednej godziny od spożycia, ponieważ zapobieganie wchłanianiu leku podczas przedawkowania nie było badane. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadku przedawkowania kwetiapiny należy zastosować odpowiednie środki względem niedociśnienia opornego, takie jak dożylnie podanie płynów i / lub środków sympatykomimetycznych.

(Należy unikać podawania epinefryny i dopaminy, ponieważ stymulacja receptorów *beta* może pogłębić niedociśnienie w przypadku blokady receptorów *alfa* wywołanej kwetiapiną.)

Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską aż do powrotu 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 aktywny w osoczu ludzkim metabolit norkwetiapina działają na wiele receptorów neuroprzekazników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) w mózgu oraz receptorów dopaminowych D₁ i D₂. Jest to połączenie antagonizmu receptorów z większą selektywnością w kierunku receptora 5HT₂ w porównaniu do receptorów D₂, co jest uznawane za przyczynę klinicznych właściwości przeciwpsychotycznych i małej zdolności kwetiapiny do wywoływania niepożądanych objawów pozapiramidowych w porównaniu do innych leków przeciwpsychotycznych. Dodatkowo, norkwetiapina wykazuje powinowactwo z przekąźnikiem norepinefryny (NET). Kwetiapina i norkwetiapina wykazuje także duże powinowactwo do receptorów histaminowych i α_1 -adrenergicznych, oraz mniejsze powinowactwo do receptorów α_2 -adrenergicznych i serotoninowych 5HT_{1A}. Powinowactwo kwetiapiny do receptorów muskarynowych lub receptorów benzodiazepinowych jest nieznaczne.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test odruchu unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać testami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi. Zwiększenie stężenia metabolitów dopaminy jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂.

W badaniach przedklinicznych oceniających ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych, kwetiapina, w odróżnieniu od typowych leków przeciwpsychotycznych, posiada atypowy profil. Kwetiapina nie powoduje nadwrażliwości dopaminowego receptora D₂ po długotrwałym podawaniu. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Wykazuje selektywność wobec układu limbicznego poprzez tworzenie blokady depolaryzacyjnej neuronów mezolimbicznych, lecz nie nigrostriatalnych, zawierających dopaminę, w następstwie długotrwałego zażywania. W następstwie ostrego i długotrwałego podawania, kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp *Cebus* uwrażliwionych na haloperydol lub nieprzyjmujących wcześniej tego leku (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

W trzech kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów ze schizofrenią stosujących różne dawki kwetiapiny, nie było różnic między grupami leczonymi kwetiapiną a placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków o działaniu przeciwcholinergicznym. Kontrolowane placebo badanie z zastosowaniem ustalonych dawek kwetiapiny od 75 do 750 mg na dobę nie wykazały różnicy pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków o działaniu przeciwcholinergicznym. Długoterminowa skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom schizofrenii nie została potwierdzona w zaślepionych badaniach klinicznych. W badaniach otwartych

u chorych na schizofrenię kwetiapina była skuteczna w utrzymaniu poprawy klinicznej podczas przedłużonego stosowania u pacjentów reagujących na leczenie na początku terapii, co sugeruje skuteczność leczenia długoterminowego.

Choroba afektywna dwubiegunowa

W czterech kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których oceniano dawki kwetiapiny do 800 mg na dobę w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii – dwóch w monoterapii i dwóch w leczeniu skojarzonym z litem i walproinianem sodu, nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami pacjentów leczonych kwetiapiną i placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków o działaniu przeciwocholinergicznym.

W leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii, w dwóch badaniach monoterapii kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w zmniejszeniu objawów manii w 3. i 12. tygodniu leczenia. Brak danych z badań długookresowych pokazujących skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu następujących po sobie epizodów maniakałnych lub depresyjnych. Dane na temat skojarzonego stosowania kwetiapiny z walproinianem sodu (Divalproex) lub litem w ostrych umiarkowanych do ciężkich epizodach maniakałnych przez 3 i 6 tygodni są ograniczone; aczkolwiek skojarzone leczenie było dobrze tolerowane. Dane wskazały na dodatkowy efekt w 3. tygodniu. Drugie badanie nie wykazało dodatkowego działania w tygodniu 6.

Średnia dawka kwetiapiny w ostatnim tygodniu u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, wynosiła około 600 mg na dobę, a około 85% pacjentów z odpowiedzią na leczenie otrzymywało dawkę z zakresu od 400 do 800 mg na dobę.

W 4 badaniach klinicznych trwających 8 tygodni u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich epizodami depresji w chorobie dwubiegunowej typu I lub II, kwetiapina w dawce 300 mg i 600 mg znacząco przewyższała placebo w miarach istotnych wyników: średnia poprawa w skali depresji Montgomery-Asberg, MADRS (ang. Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) do odpowiedzi stanowi co najmniej 50 % poprawę w MADRS całkowitego wyniku od wartości wyjściowej. Nie zaobserwowano różnicy w wielkości wpływu pomiędzy pacjentami otrzymującymi 300 mg kwetiapiny i otrzymującymi 600 mg.

W fazie kontynuacji obu badań wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów, którzy odpowiedzieli na kwetiapinę w dawkach 300 mg lub 600 mg, było skuteczne w porównaniu z leczeniem placebo w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów manii.

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

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

Badania kliniczne wykazały skuteczność kwetiapiny w schizofrenii i manii, podawanej dwa razy na dobę, mimo że farmakokinetyczny okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Zostało to dodatkowo potwierdzone przez dane z badań z zastosowaniem emisyjnej tomografii pozytonowej

(ang. PET - *positron emission tomography*), które wykazały obecność połączeń kwetiapiny z receptorami 5HT₂ i D₂ do 12 godzin. Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności dawek większych niż 800 mg na dobę.

Bezpieczeństwo kliniczne

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 krótkoterminowych, kontrolowanych substancją placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi łączna częstotliwość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% dla preparatu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu i 3,2% dla placebo.

W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu 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 psychotycznymi w przebiegu chorób otepiennych, częstość działań niepożądanych mózgowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat nie była większa w grupie stosującej kwetiapinę niż w grupie placebo.

W krótkoterminowych, kontrolowanych substancją placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$ częstotliwość

wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofili na poziomie $<1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 1,3% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstotliwość występowania wartości $>0,5$ do $<1,0 \times 10^9/l$ była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną i u osób otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z aktywnym komparatorem) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$ częstotliwość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofili na poziomie $<1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9%, a na poziomie $<0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Podczas leczenia kwetiapiną występowało zależne od dawki obniżenie poziomów hormonu tarczycy. Częstotliwość zmian stężenia TSH wynosiła 3,2 % dla kwetiapiny i 2,7 % dla placebo. Częstotliwość istotnych pod względem klinicznym zmian stężenia T_3 lub T_4 i TSH w tych badaniach była niska, a obserwowane zmiany stężenia hormonów tarczycy nie powodowały objawowej niedoczynności tarczycy.

Redukcja całkowitej i wolnej T_4 była największa podczas pierwszych sześciu tygodni stosowania kwetiapiny; podczas długoterminowego leczenia nie zaobserwowano dalszego spadku tych wartości. W około 2/3 wszystkich przypadków przerwanie stosowania kwetiapiny miało związek z odwróceniem wpływu na stężenie całkowitej i wolnej T_4 , niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma / zmętnienie soczewki

Podczas badania klinicznego oceniającego potencjalny wpływ kwetiapiny (200–800 mg/dobę) i risperidonu (2–8 mg) na rozwój zaćmy u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi odsetek chorych z większym stopniem zmętnienia soczewek nie był wyższy w grupie leczonej kwetiapiną (4%) niż w grupie otrzymującej risperidon (10%); pacjenci otrzymywali badane leki przez okres co najmniej 21 miesięcy.

Dzieci i młodzież w wieku od 10 do 17 lat

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kwetiapiny badano podczas trwającego trzy tygodnie kontrolowanego badania klinicznego u pacjentów cierpiących na manię (n=284 pacjentów pochodzących ze Stanów Zjednoczonych w wieku 10–17 lat). U około 45% pacjentów z tej grupy dodatkowo zdiagnozowano ADHD. Ponadto przeprowadzono 6-tygodniowe badanie kontrolowane substancją placebo z udziałem pacjentów leczonych na schizofrenię (n=222 pacjentów w wieku 13–17 lat). W obu badaniach pacjenci, którzy nie reagowali na leczenie kwetiapiną, zostali wykluczeni. Leczenie kwetiapiną rozpoczęto od dawki 50 mg/dobę, a w drugi dzień zwiększono do 100 mg/dobę, następnie osiągnięto stopniowo dawkę docelową (w leczeniu manii 400–600 mg/dobę, w leczeniu schizofrenii 400–800 mg/dobę), zwiększając dawkę o 100 mg dziennie (dawka podawana w 2–3 porcjach w ciągu dnia).

W badaniach skupionych na leczeniu manii różnica w zmianie średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła w skali YMRS (Skala Manii Becha-Rafaelsena i Younga) – 5,21 dla kwetiapiny podawanej w dawce 400 mg/dobę i – 6,56 dla kwetiapiny podawanej w dawce 600 mg/dobę. Liczba pacjentów wykazujących poprawę stanu klinicznego ($\geq 50\%$ w skali YMRS) to 64% wśród pacjentów przyjmujących kwetiapinę w dawce 400 mg/dobę, 58% wśród pacjentów przyjmujących kwetiapinę w dawce 600 mg/dobę i 37% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach dotyczących leczenia schizofrenii różnica w zmianie średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła w skali PANSS (substancja czynna minus placebo) – 8,16 dla kwetiapiny podawanej w dawce 400 mg/dobę i – 9,29 dla kwetiapiny podawanej w dawce 800 mg/dobę. Ani niska dawka kwetiapiny (400 mg/dobę), ani dawka wysoka (800 mg/dobę) nie wywołała odpowiedzi na leczenie u większej liczby pacjentów niż w przypadku placebo. Odpowiedź pacjentów na leczenie zdefiniowano jako redukcję nasilenia objawów schizofrenii w skali PANSS o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. Zarówno w przypadku pacjentów z rozpoznaniem manii, jak i schizofrenii podawanie wyższych dawek wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi na leczenie.

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

26-tygodniowe badania otwarte, będące przedłużeniem intensywnych badań (n=380), w których kwetiapinę aplikowano w dawce 400–800 mg dziennie, dostarczyły dodatkowych danych na temat bezpiecznego stosowania preparatu. Odnotowano wzrost ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, natomiast wzmożony apetyt, objawy pozapiramidowe i wzrost poziomu prolaktyny w surowicy obserwowano częściej u dzieci i młodzieży niż u pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Objawy pozapiramidowe

Krótkoterminowe, kontrolowane substancją placebo badania kliniczne z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u nastoletnich pacjentów (13–17 lat) z rozpoznaniem schizofrenii wykazały łączną częstotliwość występowania objawów pozapiramidowych na poziomie 12,9% dla kwetiapiny i 5,3% dla placebo, jednak częste zdarzenia niepożądane (np. akatyzja, drżenie, zaburzenia pozapiramidowe, hipokineza, niepokój ruchowy, nadpobudliwość psychoruchowa, sztywność mięśni i dyskineza) w poszczególnych przypadkach nie przekroczyły 4,1% w grupie osób leczonych. Krótkoterminowe, kontrolowane substancją placebo badania kliniczne z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u dzieci i młodzieży (w wieku 10–17 lat) z rozpoznaniem manii w chorobie dwubiegunowej wykazały łączną częstotliwość występowania objawów pozapiramidowych na poziomie 3,6% dla kwetiapiny i 1,1% dla placebo. W długoterminowym, otwartym badaniu z udziałem pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii lub manii w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstotliwość występowania objawów pozapiramidowych związanych z leczeniem wynosiła 10%.

Zwiększenie masy ciała

W krótkotrwałych badaniach klinicznych u pacjentów pediatrycznych (10–17 lat), u 17% pacjentów stosujących kwetiapinę i 2,5% pacjentów przyjmujących placebo wystąpił $\geq 7\%$ wzrost masy ciała. Skorygowany o wartości związane z normalnym rozwojem w dłuższym okresie czasu, wzrost standardowego odchylenia o minimum 0,5 w odniesieniu do wartości wyjściowych według skali BMI był używany jako miara zmian klinicznie istotnych; 18,3% pacjentów stosujących kwetiapinę przez co najmniej 26 tygodni spełniło powyższe kryteria.

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów pediatrycznych ze schizofrenią, częstość zdarzeń związanych z próbami samobójczymi wynosiła 1,4% (2/147) w grupie stosującej kwetiapinę i 1,3% (1/75) w grupie placebo u pacjentów poniżej 18 roku życia. W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów pediatrycznych z epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej odsetek zdarzeń związanych z próbami samobójczymi wynosił 1,0% (2/193) w przypadku kwetiapiny i 0% (0/90) w przypadku placebo u pacjentów poniżej 18 roku życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i w dużym stopniu podlega metabolizmowi.

Przyjmowanie z pożywieniem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Maksymalne stężenie molowe aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i zależna od dawki.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny mniej niż 5% podanej substancji wydalone jest w postaci niezmienionej z moczem i kałem. Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450, biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny, jest izoenzym CYP 3A4.

Norkwetiapina powstaje i jest metabolizowana głównie przez CYP3A4.

Około 73% substancji radioaktywnej wydalone jest w moczu, a 21% – w kale.

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (włączając norkwetiapinę) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 w warunkach *in vitro*.

Zahamowanie cytochromu CYP *in vitro* zachodzi wyłącznie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 do 800 mg/dobę. W oparciu o wyniki badań *in vitro* jest mało prawdopodobne, aby stosowanie kwetiapiny jednocześnie z innymi lekami powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu innego leku za pośrednictwem cytochromu P450. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że kwetiapina może pobudzać enzymy cytochromu P450. Jednak w swoistym badaniu interakcji u pacjentów z psychozami nie zaobserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Wydalanie

Okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosi odpowiednio 7 i 12 godzin.

Mniej niż 5% średniej molowej dawki wolnej frakcji kwetiapiny oraz jej czynnego metabolitu, norkwetiapiny, jest wydalone z moczem.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny nie wykazuje różnic u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m²), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w zakresie właściwym dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież (10-17 lat)

Dane farmakokinetyczne zostały zebrane u 9 dzieci w wieku od 10 do 12 lat oraz u 12 młodych osób, które poddane były stabilnej terapii 400 mg kwetiapiny stosowanymi dwa razy dziennie. W stanie stacjonarnym, unormowane zależnie od dawki stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (10-17 lat) było zbliżone do obserwowanego u pacjentów dorosłych, jednakże C_{max} u dzieci obserwowany był na poziomie wyższego końca zakresu obserwowanego u dorosłych. AUC i C_{max} aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, były wyższe i wynosiły odpowiednio około 62% i 49% u dzieci (10-12 lat) i odpowiednio około 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat), w porównaniu z dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W serii prowadzonych w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* badań genotoksyczności nie zaobserwowano oznak genotoksyczności. U zwierząt laboratoryjnych, przy istotnym klinicznie poziomie narażenia,

obserwowano następujące nieprawidłowości, które jak dotąd nie zostały potwierdzone w długookresowych badaniach klinicznych:

U szczurów obserwowano odkładanie się pigmentu w tarczycy, u małp *Cynomolgus* – hipertrofię komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T_3 w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek, natomiast u psów obserwowano zmętnienie soczewki i zaćmę (patrz punkt 5.1).

Mając na uwadze powyższe obserwacje, korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną należy oceniać w porównaniu z ewentualnymi zagrożeniami i ryzykiem dla pacjentów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Tabletki 25 mg

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Powidon K 30

Magnezu stearynian

Tabletki 100 mg, 200 mg i 300 mg

Celuloza mikrokrystaliczna

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Laktoza jednowodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Powidon K 30

Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki (tabletki 25 mg i 100 mg):

Opadry II (zawiera alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany), makrogol 3350, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenki (E172)).

Otoczka tabletki (tabletki 200 mg i 300 mg):

Opadry II White (zawiera alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany), makrogol 3350, talk, tytanu dwutlenek (E171)).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister:

25mg: 6, 10, 30, 60 i 100 tabletek.

100mg, 200mg i 300mg: 30, 60, 90 i 100 tabletek.

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

Słoik plastikowy:

25mg, 100mg, 200mg i 300mg: 100 tabletek.

Słoik z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z nakrętką z HDPE.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finlandia

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

Ketipinor, 25 mg – Pozwolenie nr: 14028

Ketipinor, 100 mg – Pozwolenie nr: 14027

Ketipinor, 200 mg – Pozwolenie nr: 14026

Ketipinor, 300 mg – Pozwolenie nr: 16747

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

12.07.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.08.2013