

CHARAKTERYSTKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quetiapin PMCS, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci 28,78 mg kwetiapiny fumaranu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Różowa, obustronnie wypukła tabletki powlekana o średnicy 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Quetiapin PMCS wskazany jest w leczeniu:

Schizofrenii

Zaburzeń dwubiegunowych, w tym:

- epizodów manii w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych,
- epizodów ciężkiej depresji w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych,
- zapobieganiu nawrotom zaburzeń dwubiegunowych u pacjentów z epizodami manii, mieszanymi lub depresji, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Quetiapin PMCS może być podawany z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dorośli

Leczenie schizofrenii: produkt Quetiapin PMCS należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze 4 dni leczenia wynosi 50 mg kwetiapiny (dzień 1.), 100 mg kwetiapiny (dzień 2.), 200 mg kwetiapiny (dzień 3.), 300 mg kwetiapiny (dzień 4.).

Od 4. dnia dawkę należy zwiększać do zazwyczaj skutecznej dawki od 300 do 450 mg kwetiapiny na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i indywidualnej tolerancji przez pacjenta, dawkę kwetiapiny można dostosować w zakresie od 150 do 750 mg na dobę.

Leczenie epizodów manii w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych: produkt Quetiapin PMCS należy podawać dwa razy na dobę. Zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu uzupełniającym do produktów stabilizujących nastrój całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi 100 mg (dzień 1.), 200 mg (dzień 2.), 300 mg (dzień 3.), 400 mg (dzień 4.). W 6. dniu leczenia można dostosować dawkę do 800 mg kwetiapiny, zwiększając ją nie więcej niż o 200 mg na dobę.

W zależności od odpowiedzi klinicznej i indywidualnej tolerancji przez pacjenta, dawkę kwetiapiny można dostosować w zakresie od 200 do 800 mg na dobę. Skuteczna dawka wynosi zazwyczaj od 400 do 800 mg na dobę.

Leczenie epizodów depresji w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych: produkt Quetiapin PMCS należy podawać raz na dobę, przed snem, ponieważ może to zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia uspokojenia w ciągu dnia. Całkowita dawka dobową przez pierwsze 4 dni leczenia

wynosi 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie 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 ze względu na złą tolerancję produktu można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do 200 mg.

W przypadku epizodów depresji w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych, leczenie powinien prowadzić lekarz doświadczony w leczeniu zaburzeń dwubiegunowych.

Zapobieganie nawrotom zaburzeń dwubiegunowych: aby nie dopuścić do nawrotu epizodów manii, mieszanych lub depresji w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych pacjenci, którzy reagowali na leczenie kwetiapiną zaburzeń dwubiegunowych w ostrej fazie, powinni kontynuować przyjmowanie produktu w tej samej dawce w porze udania się na spoczynek. W zależności od odpowiedzi klinicznej i indywidualnej tolerancji przez pacjenta, dawkę kwetiapiny można dostosować w zakresie od 300 do 800 mg dwa razy na dobę. Ważne, aby w leczeniu podtrzymującym stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, Quetiapin PMCS należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza w początkowym okresie dawkowania. Leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg/dobę. Następnie dawka powinna być stopniowo zwiększana od 25 mg do 50 mg na dobę, aż do osiągnięcia dawki skutecznej, która zazwyczaj jest mniejsza niż u młodszych pacjentów.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych nie zostały ocenione.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Quetiapin PMCS u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu 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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. W związku z tym, Quetiapin PMCS należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie dawkowania.

U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej 25 mg. Dawkę tę należy zwiększać codziennie o 25 lub 50 mg do dawki skutecznej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i indywidualnej tolerancji przez pacjenta.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów izoenzymu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Nie jest wskazane stosowanie produktu Quetiapin PMCS u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak 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 „Działania niepożądane”), 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.

Dodatkowo, nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu (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 manią w przebiegu choroby dwubiegunowej wykazały, że stosowanie kwetiapiny było związane z większą częstością występowania objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome*, EPS) w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu zaburzeń 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 pacjenta.

W badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu zaburzeń 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 (3,0% vs. 0% odpowiednio).

Senność

Leczenie kwetiapiną było związane z występowaniem senności i innych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). W badaniach klinicznych u pacjentów z epizodami depresji w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały przede wszystkim łagodne do umiarkowanego nasilenie. Pacjenci z depresją w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt minimum przez pierwsze 2 tygodnie od wystąpienia senności, lub do czasu poprawy, i może być potrzebne rozważenie przerwania leczenia.

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Quetiapin PMCS należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. Quetiapin PMCS może powodować niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki. Występuje ono częściej u osób starszych niż u młodszych pacjentów, dlatego w takim przypadku należy rozważyć podawanie mniejszej dawki lub wolniejsze zwiększanie dawki.

Wydłużenie odstępu QT

Dane z badań klinicznych oraz dotychczasowe doświadczenia ze stosowaniem kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie potwierdziły związku kwetiapiny z przetrwałym wydłużeniem odstępu QT. Jednak, obserwowano wydłużenia odstępu QT po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9 „Przedawkowanie”). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy zachować ostrożność, również kiedy kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub lekami neuroleptycznymi, 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 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Napady padaczki

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

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u dorosłych pacjentów leczonych z powodu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome* EPS) w porównaniu do placebo (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

Dyskinezy późne

U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, w tym kwetiapiną, może rozwinąć się zespół potencjalnie nieodwracalnych, bezwiednych ruchów dyskinezy. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinezy późnej należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia produktem Quetiapin PMCS. Objawy dyskinezy późnej mogą się pogłębić lub nawet pojawić się po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również kwetiapiną (patrz punkt 4. „Działania niepożądane”). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia

Niezbędnie często w badaniach klinicznych stwierdzano ciężką neutropenię (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność od dawki. Podczas stosowania klinicznego, ustąpienie leukopenii i/lub neutropenii następowało po zaprzestaniu leczenia kwetiapiną. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba białych krwinek (ang. *White Blood Cell* WBC) przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych objawów infekcji i kontrolować ilość neutrofilów (aż ich liczba zwiększy się ponad $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1 „Właściwości farmakodynamiczne”).

Ostre objawy odstawienia

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny bardzo rzadko obserwowano następujące objawy odstawienia: nudności, wymioty, bóle głowy, biegunkę, zawroty głowy, drażliwość i bezsenność. Może także wystąpić nawrót objawów psychotycznych. Odnotowano również występowanie zaburzeń w postaci ruchów mimowolnych (takich, jak akatyzja, dystonia i dyskineza). Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

Interakcje

Patrz także punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną można rozpocząć, jeśli w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przeważają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy

wątrobowe. Ważne, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i, jeśli to konieczne, zastąpić go lekiem nie wpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu).

Hiperglikemia

Podczas leczenia kwetiapiną dochodziło do hiperglikemii lub nasilenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego u pacjentów z cukrzycą i zagrożonych wystąpieniem cukrzycy (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

Lipidy

W przeprowadzonych badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia trójglicerydów, cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego oraz zmniejszenie stężenia frakcji HDL (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych.

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z otępieniem obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego mózgu. Mechanizm takiego działania nie jest znany. Nie można wykluczyć ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Quetiapin PMCS u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Meta-analiza atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu w porównaniu do osób otrzymujących placebo. Jednak, w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) śmiertelność w grupie leczonej kwetiapiną wynosiła 5,5% i 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny śmierci pacjentów były różne, odpowiadały spodziewanym dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie można ustalić związku przyczynowego pomiędzy zgonami pacjentów w podeszłym wieku z chorobą otępienną, a stosowaniem kwetiapiny.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi często mają już nabyte czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, dlatego zarówno przed leczeniem kwetiapiną, jak i w jego trakcie, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby oraz zastosować środki zapobiegawcze.

Działanie na wątrobę

W razie wystąpienia żółtaczkę leczenie kwetiapiną należy przerwać.

Współistniejące choroby

Po zastosowaniu kwetiapiny zgłaszano przypadki dysfagii i zachłyśnięcia (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Choć nie ustalono związku przyczynowego z zachłystowym zapaleniem płuc, produkt Quetiapin PMCS należy stosować ostrożnie u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zachłystowego zapalenia płuc.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowanych jednocześnie produktu Quetiapin PMCS i kwasu walproinowego lub litu w ostrych epizodach manii u umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone, jednak terapia łączna była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane” i 5.1 „Właściwości farmakodynamiczne”). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Biorąc pod uwagę, że kwetiapina działa głównie na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Quetiapin PMCS w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o działaniu ośrodkowym oraz z alkoholem.

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny przez cytochrom P450. W badaniu interakcji u zdrowych ochotników jednoczesne podawanie kwetiapiny (dawka 25 mg) z ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4, powodowało zwiększenie wartości AUC kwetiapiny od 5 do 8 razy. W związku z tym, jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 (HIV-protease inhibitors, azole antimycotics, erythromycin, clarithromycin and nefazodone) jest przeciwwskazane. Nie jest również zalecane przyjmowanie kwetiapiny razem z sokiem grejpfrutowym.

Kwetiapina nie indukuje układów enzymatycznych wątrobowych, odpowiedzialnych za metabolizm antypiryny.

W badaniu dawek wielokrotnych, podawanych pacjentom w celu oceny farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed i podczas leczenia karbamazepiną (znanym induktorem enzymów wątrobowych), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacznie zwiększało klirens kwetiapiny. To zwiększenie klirensu powodowało zmniejszenie ogólnoustrojowej ekspozycji na kwetiapinę (mierzonej jako AUC) do średnio 13% wartości ekspozycji jaka występuje po podaniu samej kwetiapiny; jakkolwiek u niektórych pacjentów było obserwowane większe działanie. W wyniku tej interakcji może występować zmniejszenie stężeń w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną.

Równoczesne podawanie kwetiapiny i fenytoiny (inny produkt indukujący enzymy mikrosomalne) powodowało znaczne zwiększanie klirensu kwetiapiny o około 450 %. U pacjentów otrzymujących produkty indukujące enzymy wątrobowe można stosować kwetiapinę tylko wtedy, gdy lekarz prowadzący leczenie uzna, że korzyści wynikające z zastosowania kwetiapiny przeważają ryzyko przerwania stosowania produktów indukujących enzymy wątrobowe. Ważne, aby każdą zmianę w leczeniu produktem indukującym enzymy wprowadzać stopniowo. Jeśli to konieczne, ten produkt leczniczy można zastąpić produktem, który nie indukuje enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu) (patrz również punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie była znacząco zmieniona podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych przeciwdepresyjnych, takich jak imipramina (znany inhibitor CYP2D6) lub fluoksetyna (znany inhibitor CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie była znacząco zmieniona po jednoczesnym podaniu produktów przeciwpsychotycznych - rysperydonu lub haloperydolu. Jednakże, jednoczesne podanie kwetiapiny i tiorydazyiny powodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie była zmieniona podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną, znanym inhibitorem cytochromu P450.

Farmakokinetyka litu nie była zmieniona podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

Farmakokinetyka kwasu walproinowego (w postaci diwalproinianu sodu) i kwetiapiny nie były zmienione w stopniu znaczącym klinicznie podczas jednoczesnego stosowania. Diwalproinian sodu jest trwałym związkiem, składającym się z walproinianu sodu i kwasu walproinowego w stosunku molarnym 1:1.

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji z produktami leczniczymi stosowanymi powszechnie w leczeniu chorób układu krążenia.

Zaleca się zachować ostrożność stosując kwetiapinę jednocześnie z produktami leczniczymi, które

mogą powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstęp QT.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kwetiapiny podczas ciąży u ludzi. Jak dotąd, w badaniach u zwierząt nie ma dowodów na działanie uszkodzające, jednak możliwe działanie na oko płodu nie było badane. Dlatego kwetiapinę można stosować podczas ciąży tylko wtedy, gdy istnieje uzasadnienie korzyści z leczenia w stosunku do możliwego ryzyka.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym produktu Quetiapin PMCS) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane.

Nie wiadomo, w jakim stopniu kwetiapina przenika do mleka kobiecego. Kobietom karmiącym piersią należy zatem doradzać, aby podczas stosowania produktu Quetiapin PMCS unikały karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ kwetiapina działa głównie na ośrodkowy układ nerwowy, może zakłócać czynności wymagające czujności umysłu oraz powodować senność. W związku z tym, należy zalecać pacjentom, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, dopóki nie zostanie poznana indywidualna wrażliwość pacjenta na produkt.

4.8. Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną to senność, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, niewielkie osłabienie, zaparcie, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność.

Tak jak w przypadku innych produktów przeciwpsychotycznych, leczenie kwetiapiną związane jest ze zwiększeniem masy ciała, omdleniem, złośliwym zespołem neuroleptycznym, leukopenią, neutropenią i obrzękiem obwodowym.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości ich występowania z zastosowaniem następującej konwencji:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznanie (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: leukopenia¹

Niezbyt często: eozynofilia, trombocytopenia

Bardzo rzadko: neutropenia¹

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: nadwrażliwość

Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne⁶

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: hiperprolaktynemia¹⁶

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: zwiększenie apetytu

Bardzo rzadko: cukrzyca^{1,5,6}

Zaburzenia psychiczne

Często: nieprawidłowe sny i koszmary nocne

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy^{4,17}, senność^{2,17}, ból głowy

Często: omdlenia^{4,17}, objawy pozapiramidowe^{1,13}, dyzartria

Niezbyt często: drgawki¹, zespół niespokojnych nóg, późna dyskineza⁶

Zaburzenia serca

Często: tachykardia⁴

Zaburzenia oka

Często: zamazane widzenie

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie ortostatyczne^{4,17}

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: zapalenie błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: suchość w jamie ustnej

Często: zaparcia, niestrawność

Niezbyt często: dysfagia⁸

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: żółtaczka⁶

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby⁶

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy⁶, zespół Stevensa- Johnsona⁶

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: priapizm, mlekotok

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Nieznanie: noworodkowy zespół odstawienny (patrz punkt 4.6)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: objawy z odstawienia (po przerwaniu leczenia)^{1, 10}

Często: niewielkie osłabienie, obrzęk obwodowy, drażliwość

Rzadko: złośliwy zespół neuroleptyczny¹

Badania diagnostyczne

Bardzo często: zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy¹¹, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu LDL)¹², zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL¹⁸, zwiększenie masy ciała⁹

Często: zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)³, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do hiperglikemii⁷

Niezbyt często: zwiększenie aktywności gamma-GT³, zmniejszenie liczby płytek krwi¹⁴

Rzadko: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej¹⁵, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa¹

(1) Patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

(2) Może wystąpić senność, zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego podawania kwetiapiny.

- (3) U niektórych pacjentów otrzymujących kwetiapinę obserwowano bezobjawowe zwiększenie stężenia aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT) lub γ -glutamylotransferazy.
- (4) Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, blokujące receptory α -1, może powodować niedociśnienie ortostatyczne, powiązane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniami, szczególnie podczas początkowego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).
- (5) Bardzo rzadko obserwowano zaostrzenie istniejącej wcześniej cukrzycy.
- (6) Kalkulacja częstości występowania tych działań niepożądanych jest oparta tylko na podstawie danych po wprowadzeniu produktu do obrotu.
- (7) Co najmniej jednorazowo - stężenie glukozy na czczo $\geq 7,0$ mmol/l lub po posiłku $\geq 11,1$ mmol/l.
- (8) Zwiększoną częstość występowania dysfagii podczas podawania kwetiapiny w porównaniu do placebo obserwowano tylko podczas badań klinicznych u pacjentów z depresją w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych.
- (9) W oparciu o $>7\%$ zwiększenie masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia.
- (10) Podczas badań kontrolowanych placebo, w monoterapii, obserwowano następujące ostre objawy z odstawienia, które występowały po przerwaniu leczenia: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość występowania tych działań niepożądanych znacznie malała po 1 tygodniu po przerwaniu leczenia.
- (11) Stężenie trójglicerydów ≥ 200 mg/ml ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.
- (12) Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/ml ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL ≥ 30 mg/ml ($\geq 0,769$ mmol/l) obserwowano bardzo często. Średnia zmian u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie, wyniosła 41,7 mg/ml ($\geq 1,07$ 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/ml (1,025 mmol/l) mężczyźni i <50 mg/ml (1,282 mmol/l) kobiety w każdym przypadku.

Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi bardzo rzadko obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QTc, przedsionkowych zaburzeń rytmu; nagłych niespodziewanych zgonów; zatrzymania akcji serca, częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes*. Uważa się, że są one charakterystyczne dla tej grupy leków (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny u pacjentów z epizodem depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę wynosiła 8,9% w porównaniu do 3,8% dla placebo, jednak częstość poszczególnych działań niepożądanych była ogólnie nieduża i nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup. W krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i placebo, u pacjentów ze schizofrenią lub epizodem manii w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych była zbliżona do placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 8,0% w grupie przyjmującej placebo; epizod manii w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 11,4% w grupie przyjmującej placebo).

Leczenie kwetiapiną było związane z niewielkim, zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy we krwi, szczególnie T₄ i fT₄ (całkowitej i wolnej tyroksyny). Zmniejszenie to było największe w pierwszych 2-4 tygodniach leczenia kwetiapiną, nie odnotowano dalszego zmniejszania podczas długotrwałego leczenia. Prawie we wszystkich przypadkach przerwanie leczenia kwetiapiną powodowało powrót stężenia całkowitego i wolnego T₄ do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia. Niewielkie zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy T₃ i rT₃ (całkowitej i odwróconej trijodotyroniny) obserwowano tylko po stosowaniu dużych dawek. Nie obserwowano zmian stężenia TBG ani zwiększenia stężenia TSH. Nie obserwowano również objawów klinicznych 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 dla 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 działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: zwiększenie łaknienia

Badania diagnostyczne

Bardzo często: zwiększenie stężenia prolaktyny¹, zwiększenie ciśnienia krwi²

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: objawy pozapiramidowe³

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: drażliwość⁴

(1) Stężenie prolaktyny (pacjenci < 18 lat): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l), chłopcy: > 26 $\mu\text{g/l}$ ($> 1130,428$ pmol/l), dziewczynki w jakimkolwiek momencie. Mniej niż 1% pacjentów miało zwiększone stężenie prolaktyny > 100 $\mu\text{g/l}$.

(2) W oparciu o zmiany 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 „Właściwości farmakodynamiczne”.

(4) Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, jednak drażliwość u dzieci i młodzieży może mieć inne znaczenie kliniczne niż u dorosłych.

4.9. Przedawkowanie

W badaniach klinicznych po ostrym przedawkowaniu do 30 g, donoszono o przeżyciu pacjentów. U większości pacjentów po przedawkowaniu nie odnotowano żadnych działań niepożądanych lub obserwowane działania niepożądane całkowicie ustępowały. W badaniach klinicznych, po ostrym przedawkowaniu 13,6 g, zgłoszono następstwa zakończone zgonem, a po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu – po dawkach tak małych, jak 6 g samej kwetiapiny. Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano bardzo rzadkie przypadki przedawkowania samej kwetiapiny, które powodowały zgon, śpiączkę lub wydłużenie odstępu QT.

U pacjentów z istniejącą wcześniej ciężką chorobą układu krążenia może być zwiększone ryzyko wystąpienia skutków przedawkowania.

Na ogół objawy przedmiotowe i podmiotowe są takie same, jak nasilone znane działania farmakologiczne substancji, to jest senność i uspokojenie, tachykardia i niedociśnienie tętnicze.

Brak specyficznej odtrutki dla kwetiapiny. W przypadku ciężkich objawów zatrucia należy uwzględnić możliwość zażycia wielu produktów i zaleca się zastosowanie procedur intensywnej terapii obejmujących udrożnienie i podtrzymanie drożności dróg oddechowych, odpowiednie natlenowanie krwi i wentylację, jak również monitorowanie i wspomaganie układu krążenia. Należy rozważyć płukanie żołądka (po intubacji, jeśli pacjent jest nieprzytomny) i podanie węgla aktywowanego i środka przeczyszczającego, chociaż zapobieganie wchłanianiu leku podczas przedawkowania nie było badane.

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 jej aktywny metabolit norkwetiapina działają na wiele receptorów neuroprzebieżników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) w mózgu oraz receptorów dopaminowych D₁ i D₂. Uważa się, że za przeciwpsychotyczne działanie kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny odpowiada bardziej wybiórcze działanie na receptory 5HT₂ i średnie na receptory D₂ w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Dodatkowo norkwetiapina ma duże powinowactwo do czynnika transportującego norepinefrynę (NET). Kwetiapina i norkwetiapina mają również duże powinowactwo do receptorów histaminowych i α₁-adrenergicznych oraz mniejsze powinowactwo do receptorów α₂-adrenergicznych i serotoninowych 5HT_{1A}. Powinowactwo kwetiapiny do muskarynowych receptorów cholinergicznym lub receptorów benzodiazepinowym jest nieznaczne.

Działanie farmakodynamiczne

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

Z badań przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych, wynika, że kwetiapina w przeciwieństwie do standardowych leków przeciwpsychotycznych ma właściwości atypowe. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie katalепtyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina wybiórczo

hamuje przewodnictwo w neuronach układu limbicznego, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, ale nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Kwetiapina wywołuje w minimalnym stopniu objawy dystonii u małp z rodzaju *Cebus*, uwrażliwionych na haloperydol lub nieprzyjmujących wcześniej żadnych produktów, w następstwie doraźnego podawania lub w leczeniu przewlekłym.

Nie wiadomo w jakim stopniu metabolit, norkwetiapina, przyczynia się do aktywności farmakologicznej kwetiapiny u ludzi.

Skuteczność kliniczna

W trzech badaniach klinicznych, kontrolowanych przy użyciu placebo, u pacjentów ze schizofrenią, w tym jednym badaniu, w którym oceniano stałe dawki kwetiapiny w zakresie dawek od 75 mg do 750 mg na dobę, nie wykazało różnicy pomiędzy kwetiapiną i placebo pod względem częstości występowania EPS lub jednoczesnego stosowania leków cholinolitycznych.

W czterech kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których oceniano kwetiapinę w dawkach do 800 mg na dobę w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii, każde dwa jako monoterapia i dwa jako leczenie skojarzone z litem lub diwalproinianem sodu, nie odnotowano różnicy pomiędzy grupami leczonymi kwetiapiną i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych, bądź częstości jednoczesnego stosowania leków cholinolitycznych.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest skuteczna zarówno w leczeniu pozytywnych, jak negatywnych objawów schizofrenii. W jednym porównawczym badaniu klinicznym z chlorpromazyną i dwóch porównawczych badaniach z halperydolem wykazano podobną skuteczność krótkoterminową kwetiapiny.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest skuteczna zarówno w monoterapii, jak i leczeniu uzupełniającym w zmniejszaniu objawów manii u pacjentów z manią w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych. Mediana dawki kwetiapiny w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, wynosiła około 600 mg na dobę, a około 85% pacjentów odpowiadających na leczenie otrzymywało dawkę w zakresie od 400 do 800 mg na dobę.

W czterech badaniach klinicznych u pacjentów z objawami depresji w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych typu I i II, podawanych lub nie szybkim, cyklicznym kursom leczenia, u 51% pacjentów leczonych kwetiapiną w 8. tygodniu wystąpiła przynajmniej 50% poprawa całkowitego wyniku według skali MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) w porównaniu do 37% w grupie leczonej placebo. Istotne działanie przeciwdepresyjne wystąpiło w 8. dniu (2. tydzień). Epizody mani wymagające nagłego leczenia występowały rzadziej w grupie leczonej kwetiapiną, niż w grupie placebo. Podczas kontynuacji leczenia działanie przeciwdepresyjne uzyskano w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną (średni czas leczenia 30 tygodni). Kwetiapina zmniejszała ryzyko nawrotowych zaburzeń nastroju w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych o 49%. Kwetiapina była bardziej skuteczna niż placebo w leczeniu objawów lęku związanych z zaburzeniami dwubiegunowymi, co oceniono na podstawie średniej zmiany wyniku w skali lęku Hamiltona (HAM-A) w 8. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej.

W jednym, długotrwałym (trwającym do 2 lat, średni czas ekspozycji na kwetiapinę 191 dni) badaniu klinicznym oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub objawami mieszanymi w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych I typu, kwetiapina była bardziej skuteczna niż placebo, jeśli chodzi o wydłużenie czasu do wystąpienia któregośkolwiek epizodu zaburzenia nastroju (mania, mieszane zaburzenia lub depresja). 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.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom zmienionego nastroju stosowano kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z nastrojem

maniakalnym, depresyjnym lub mieszanym, połączenie kwetiapiny i leku stabilizującego nastrój wykazało większą skuteczność w porównaniu ze stosowaniem samego leku stabilizującego nastrój pod względem wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, depresyjnego lub mieszanego). Ryzyko nawrotu zmienionego nastroju zmniejszone było o 70%. Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w leczeniu skojarzonym z solami litu lub kwasem walproinowym.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$, u pacjentów leczonych kwetiapiną częstość występowania co najmniej jednego epizodu zmniejszenia się liczby granulocytów obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,72%, w porównaniu do 0,73% w grupie placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z czynnym leczeniem w porównywanym ramieniu; pacjenci z wyjściową liczbą granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$), u pacjentów leczonych kwetiapiną częstość występowania co najmniej jednego epizodu zmniejszenia się liczby granulocytów obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% i 0% w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów leczonych kwetiapiną częstość występowania co najmniej jednego pomiaru liczby granulocytów obojętnochłonnych $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ wynosiła 0,75% i 0,11% w grupie otrzymującej placebo.

Dzieci i młodzież (w wieku 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% populacji pacjentów rozpoznano również ADHD. Przeprowadzono też 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 zwiększono 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 kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę i -6,56 po dawce 600 mg/dobę. Wskaźnik odpowiedzi (poprawa w skali YMRS $\geq 50\%$) wyniósł 64% w grupie leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie, gdzie podawana była dawka 600 mg/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 leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę i -9,29 w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 800 mg/dobę. Nie wykazano przewagi ani w grupie leczonej dawką 400 mg/dobę, ani 800 mg/dobę w porównaniu z placebo pod względem odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie (odpowieź 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 zmiennych 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 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” i punkt 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 objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% dla kwetiapiny i 5,3% dla placebo, chociaż częstość poszczególnych objawów (np. akatyzja, drżenia, zespół pozapiramidowy, hipokinezja, 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 choroby dwubiegunowej, 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 choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych (EPS) wymagających interwencji medycznej wynosiła 10%.

Zwiększenie masy ciała

W krótkotrwałych badaniach klinicznych u pacjentów pediatrycznych (w wieku 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, jako miernik klinicznie istotnej zmiany przyjęto zwiększenie o przynajmniej 0,5 standardowego odchylenia od wartości początkowych dla BMI. Po 26 tygodniach leczenia kwetiapiną 18,3% pacjentów spełniło to kryterium.

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwetiapina po podaniu doustnym wchłania się dobrze i jest metabolizowana w dużym stopniu. Przyjmowanie z pokarmem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza. Maksymalne stężenie molarne czynnego metabolitu, N-dealkilo kwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi 35% stężenia kwetiapiny. Okres półtrwania kwetiapiny i norkwetiapiny w fazie eliminacji wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin.

Badania kliniczne wykazały skuteczność kwetiapiny podawanej 2 razy na dobę. Popierają to także dane z badań z użyciem pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET), które wykazały obecność połączeń z receptorami 5HT₂ i D₂ do 12 godzin po podaniu kwetiapiny

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.

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/l, 73 m²), oraz u pacjentów z niewydolnością wątroby (stabilna marskość alkoholowa), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie. Mniej niż 5% średniej dawki frakcji wolnej kwetiapiny i czynnego metabolitu osoczonego, norkwetiapiny wydalane jest w moczu.

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana. Po podaniu kwetiapiny znakowanej radioizotopem mniej niż 5% podanej substancji wydalane jest w postaci niezmienionej w moczu lub w kale. Około 73% radioaktywności wykrywane jest w moczu, a 21% w kale. Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z niewydolnością wątroby (stabilna

marskość poalkoholowa). Ponieważ kwetiapina jest głównie metabolizowana w wątrobie, u osób z zaburzeniami czynności wątroby stężenie w osoczu może być zwiększone. W tej grupie pacjentów może być konieczna zmiana dawki (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”).

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.

W badaniu z kilkoma dawkami produktu przeprowadzonym u zdrowych ochotników, oceniającym farmakokinetykę kwetiapiny przed leczeniem i w czasie leczenia ketokonazolem, jednoczesne podawanie ketokonazolu powodowało zwiększenie średnich wartości C_{max} (stężenie maksymalne) o 235% i AUC (obszar pod krzywą) o 522%, a średni klirensu osoczowy po podaniu doustnym zmniejszył się o 84%. Średni okres półtrwania ($T_{1/2}$) kwetiapiny zwiększył się z 2,6 godzin do 6,8 godzin, ale średnia wartość t_{max} (czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego) pozostała niezmienną.

Badania *in vitro* wykazały, że CYP 3A4 jest głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny. Norkwetiapina jest wytwarzana i metabolizowana głównie przez izoenzym CYP 3A4.

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów są *in vitro* słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Zahamowanie cytochromu CYP zachodzi wyłącznie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. W związku z tymi wynikami badań *in vitro*, jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny 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 celowanym badaniu interakcji u pacjentów z psychozami nie obserwowano 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 górnych zakresach wartości obserwowanych u dorosłych. Wartości AUC i C_{max} czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, w przybliżeniu wynosiły 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

W przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* badaniach nie obserwowano genotoksycznego działania kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach.

U szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy, u małp *Cynomolgus* hipertrofię komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T3, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek, u psów zmętnienie rogówki i zaćmę.

Dane te należy wziąć pod uwagę, rozważając korzyści i ryzyko leczenia dla pacjenta.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K25

Krospowidon (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry white – 03B28796 o składzie:

Hypromeloza 6 cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Opadry brown – OF 23883 o składzie:

Hypromeloza 5 cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 6000

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty blister PVC/PVDC/Aluminium lub PVC/Aluminium., w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 30, 60, 100 lub 500 tabletek powlekanych.

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

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 1, 140 00 Praha 4, Republika Czeska

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

18176

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

27.04.2011

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

29.01.2013